# DIE CHRONISCHE WIRKUNG IONISIERENDER STRAHLUNG AUF DEN ENDDARM DER RATTE

Zoltán Kiszel

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534927_0016

Aus dem Strahlenbiologischen Institut
der Universität München

Vorstand: N.N.

# Die chronische Wirkung ionisierender Strahlung auf den Enddarm der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Zoltán Kiszel
aus
Budapest

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. K. R. Trott |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. J. Lissner |
| Dekan: | Prof. Dr. W. Spann |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 16.2.1984 |

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. K.-R. Trott.

Der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung GmbH, Neuherberg, insbesondere Herrn Prof. Dr. Dr. U. Hagen danke ich für die Möglichkeit, die technischen Einrichtungen eines Großforschungszentrums für die Durchführung dieser Arbeit zu benutzen.

Bei den Mitarbeitern des Strahlenbiologischen Instituts der Universität München und der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung bedanke ich mich für kollegiale Unterstützung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für zusätzliche Förderung gedankt.

Schließlich bedanke ich mich besonders bei Frau C. Faltermayr, deren interessierte und zuverlässige technische Assistenz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

INHALTSÜBERSICHT


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Material und Methoden | 8 |
| 2.1. | Versuchstiere | 8 |
| 2.2. | Externe Bestrahlung | 8 |
| 2.2.1. | Apparatives | 8 |
| 2.2.2. | Vorbereitung der Tiere und Positionierung | 10 |
| 2.2.3. | Dosimetrie | 13 |
| 2.2.4. | Wahl des Bestrahlungsfeldes | 14 |
| 2.3. | Intracavitäre Bestrahlung | 17 |
| 2.3.1. | Apparatives | 18 |
| 2.3.2. | Vorbereitung der Tiere und Positionierung | 22 |
| 2.3.3. | Dosimetrie | 26 |
| 2.3.3.1. | Rechnerische Dosimetrie | 27 |
| 2.3.3.2. | Radiochromic-Film-Dosimetrie | 38 |
| 2.4. | Haltung der Tiere | 51 |
| 2.5. | Histologische Methoden | 52 |
| 3. | Ergebnisse | 55 |
| 3.1. | Klinik der Strahlenreaktion | 55 |
| 3.2. | Sektionsbefund | 57 |
| 3.3. | Pathologisch-histologischer Befund | 60 |
| 3.3.1. | Normalbefund | 60 |
| 3.3.2. | Verlauf der Strahlenreaktion | 62 |
| 3.3.2.1. | Abbauphase des Epithels | 62 |
| 3.3.2.2. | Regenerationsphase des Epithels | 81 |
| 3.3.2.3. | Manifestation des Gefäß-Bindegewebs-Schadens | 83 |
| 3.3.2.4. | Pathologische Histologie des radiogenen Ulcus | 85 |

| | | |
|---|---|---|
| 3.4. | Nebenwirkungen der Darmbestrahlung und andere Erkrankungen der Ratten | 87 |
| 3.5. | Darmverschluß bei externer Bestrahlung | 95 |
| 3.5.1. | Einzeitbestrahlung und fraktionierte Bestrahlung | 95 |
| 3.5.1.1. | Zeitfaktor | 95 |
| 3.5.1.2. | Latenzzeit | 99 |
| 3.5.2. | Strahlenempfindlichkeit des Rectums | 137 |
| 3.5.3. | Einfluß des Alters | 143 |
| 3.5.4. | Bestrahlung des gedehnten Enddarms | 150 |
| 3.5.5. | Kombination der Bestrahlung mit Adriamycin | 160 |
| 3.6. | Darmverschluß bei intracavitärer Bestrahlung | 173 |
| 3.6.1. | Volumeneffekt | 173 |
| 3.6.2. | Protrahierte Bestrahlung | 175 |
| 4. | Diskussion der Ergebnisse | 202 |
| 4.1. | Diskussion der histologischen Veränderungen | 202 |
| 4.2. | Wirkungen und Nebenwirkungen der Bestrahlung des Ratten-Enddarms | 211 |
| 4.2.1. | Zusammenhänge zwischen Darmverschluß und konkurrierenden Ereignissen | 211 |
| 4.2.2. | Mathematische Methoden zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken | 215 |
| 4.2.2.1. | Versicherungsverfahren | 217 |
| 4.2.2.2. | Grenzproduktverfahren | 219 |
| 4.2.2.3. | Teilstichprobenverfahren | 221 |
| 4.2.2.4. | Wahl der Auswertungsmethode für die vorliegenden Versuchsbedingungen | 223 |
| 4.3. | Die Abhängigkeit des Auftretens von Darmverschluß von der Fraktionierung | 225 |

| | | |
|---|---|---|
| 4.3.1. | Erholungsmechanismen und Vergleich mit anderen experimentellen sowie klinischen Ergebnissen | 225 |
| 4.3.2. | Das NSD-Konzept | 245 |
| 4.4. | Die unterschiedliche Empfindlichkeit des Ratten-Colons bei externer und intracavitärer Bestrahlung | 250 |
| 5. | Zusammenfassung | 255 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 259 |

## 1. EINLEITUNG

Das Hauptziel der klinischen Strahlentherapie ist die Vernichtung maligner Tumoren mit Hilfe von ionisierender Strahlung. Dies zu erreichen ist, für sich betrachtet, ohne weiteres möglich. Wie experimentelle und theoretische Strahlenbiologie zeigen, können lebende Zellen mit beliebig hoher Wahrscheinlichkeit abgetötet werden, wenn nur die Strahlendosis hoch genug gewählt wird. Dies ist jedoch gleichzeitig die große Problematik in der Strahlentherapie: Normale Zellen in der Umgebung maligner werden geschädigt oder vernichtet, wenn sie mitbestrahlt werden, was sich wegen des infiltrativen Wachstums bösartiger Tumoren grundsätzlich trotz sorgfältig gewählter Dosisverteilung nicht vermeiden läßt. Die Zerstörung von Normalgeweben kann im Extremfall das betroffene Individuum ebenso letal schädigen, wie das unbehandelte Malignom.

Die Primärprozesse der Wechselwirkung zwischen ionisierender Strahlung und Zelle sind für normale wie für maligne Zellen die selben. Innere und äußere Bedingungen einer Zelle (z. B. Erholungsfähigkeit, mitotische Aktivität, Sauerstoff-Partialdruck, Umgebungstemperatur) können jedoch die Auswirkung jener Primärprozesse derart beeinflussen, daß gleiche Strahlendosen unterschiedliche Folgen haben. Erst die Existenz dieser unterschiedlichen Umstände in Tumor- und Normalgewebe und deren Ausnutzung ergeben die Möglichkeit einer sinnvollen Strahlentherapie. Die experimentelle Tumortherapie im Rahmen der Strahlenbiologie hat deshalb die Aufgabe, sich nicht nur mit der Reaktion von Tumoren, sondern auch mit der Reaktion von Normalgeweben zu befassen. Es gibt inzwischen sehr viele Veröffent-

lichungen, die sich mit der Strahlenwirkung an verschiedenen Organsystemen und Geweben befassen. Ausführliche Darstellungen über spezielle Befunde und klinische Bilder beim Menschen finden sich z. B. bei Rubin und Casarett /41/.

Da gezielte und weitgehende Versuche am Menschen nicht möglich sind ohne gegen fundamentale Regeln ärztlicher Ethik zu verstoßen, ist man gezwungen, tierexperimentell vorzugehen. Die sorgfältige Auswertung beobachteter Nebenwirkungen der Strahlentherapie oder der Folgen von Strahlenunfällen ist hier die einzige Möglichkeit direkte Erkenntnisse zu erhalten, welche einerseits eine Rückwirkung auf die Methoden der Strahlentherapie selbst haben und andererseits die Relevanz des gezielten Tierexperiments beweisen oder widerlegen.

Da die Komplexität eines tierischen Organismus (wie auch des menschlichen) eine gewisse Variabilität der Reaktion des Individuums gegenüber ionisierender Strahlung bedingt, genügt es nicht, ein einziges Versuchstier zu bestrahlen, um dann allgemeine Schlüsse zu ziehen. Man ist vielmehr gezwungen, eine Menge von Tieren unter gleichen Bedingungen zu behandeln und die Auswirkungen im statistischen Mittel zu betrachten. Damit erhebt sich sofort die Frage, welche Versuchstiere man verwenden kann, damit der finanzielle und organisatorische Aufwand der Haltung einerseits und die Vergleichbarkeit mit dem menschlichen Organismus andererseits in einem vernünftigen Verhältnis zueinander stehen. Für Untersuchungen am Gastrointestinaltrakt scheint das Hausschwein bezüglich der Vergleichbarkeit recht gut geeignet zu sein (Neumeister /35/).

Bei Experimenten, die große Tierzahlen erfordern, wird damit der finanzielle Aufwand jedoch zu groß.

Eine Übersicht über strahlenbiologische Untersuchungen an Kleintieren mit den dort verwendeten Endpunkten geben Field und Michalowski /12/. Sie diskutieren auch die Vergleichbarkeit und Übereinstimmung mit Befunden beim Menschen.

Bei einem Experiment mit einem Endpunkt von komplexer Pathogenese muß dieser wesentlich kritischer und genauer mit den Verhältnissen beim Menschen verglichen werden, als ein einfacher, mit offensichtlicher Genese. Schließlich müssen gleiche pathophysiologische Vorgänge bei Mensch und Tier nicht zum selben klinischen Effekt führen, wie umgekehrt gleiche Auswirkungen verschiedene Ursachen haben können. Bei den von uns durchgeführten Versuchen spielen diese Umstände eine wichtige Rolle.

Die eigenen Untersuchungen, die hier näher dargestellt werden sollen, befassen sich mit der Strahlenreaktion des Normalgewebes Enddarm. In der Strahlentherapie maligner abdominaler Tumoren, wie Nierenkarzinom, Blasenkarzinom, paraaortale Lymphknotenmetastasen (Hodentumoren) und neoplastische Systemerkrankungen, werden stets Darmanteile mitbestrahlt. Bei den sehr häufigen gynäkologischen Tumoren ist hauptsächlich das distale Colon (Rectum) betroffen.

Als Beispiel sei der Fall einer 70-jährigen Patientin mit einem Karzinom des Corpus uteri, Stadium FIGO III G2 dargestellt, welches mit primärer Radiatio behandelt wurde. Dabei wurde extern über Unterbauch-Gegen-

Abbildung 1-1: Colon-Kontrast-Untersuchung bei einer 70-jährigen Patientin, 3 Monate nach primärer Radiatio eines Karzinoms des Corpus uteri, Stadium FIGO III G2. Der proximale Bereich des Colon sigmoideum stellt sich als stenosiert dar. Oben Übersicht, unten Zielaufnahme der Sigma-Stenose.

felder der Größe 20 x 16 cm alternierend von ventral und dorsal mit einer Herddosis von insgesamt 4000 R bestrahlt, intracavitär wurden in drei Sitzungen mit Cobalt-Perlen jeweils 2000 R in 1,5 cm Tiefe der Uteruswand und zusätzlich mit kurzen Stiften und Platten eine Gesamtdosis von 2000 mg e h im Cervicalkanal und vor der Portio verabreicht. Drei Monate nach Abschluß der Strahlentherapie trat bei der Patientin eine Sigmoiditis auf, eine Tumorprogression war auch einen weiteren Monat später nicht nachweisbar. Acht Monate nach Therapie-Ende verstarb die Patientin an Marasmus und Ileus, wobei hierfür ein Zusammenhang mit der schweren Sigmoiditis wahrscheinlich ist. Die Abbildung 1-1 zeigt Aufnahmen von einem Colon-Kontrasteinlauf bei dieser Patientin, drei Monate nach Abschluß der Strahlentherapie, wobei das Colon sigmoideum einen stenosierten Abschnitt aufweist.

Der Aufbau der Darmwand ist komplex, dementsprechend unterschiedlich ist die Strahlenempfindlichkeit ihrer einzelnen Komponenten. Das Epithel mit seinem rasch proliferierenden Stammzellpool weist hohe Strahlenempfindlichkeit auf und ist neben Knochenmark und Keimzellen das strahlenempfindlichste Gewebe überhaupt. Weniger empfindlich sind die Gefäßendothelien, am unempfindlichsten die Muskelschichten und die Zellen der intramuralen Nervenplexus. Entsprechend den unterschiedlichen Empfindlichkeiten dieser Komponenten sieht die Strahlenreaktion des Darms aus. Man unterscheidet grob eine akute und eine chronische Phase. Klinisch gekennzeichnet ist die akute Phase, bedingt durch den Epithelverlust und den damit verbundenen Flüssigkeitsverlust ins Darmlumen, einerseits durch Volumenmangel und Exsikkose, im Extremfall durch

Schocksymptomatik, andererseits durch Diarrhoe; der Verlust der Barriere- und Absorptionsfunktion kommt hinzu. Die chronische Phase ist hingegen hauptsächlich gekennzeichnet durch die Folgen der vasculär bedingten degenerativen Veränderungen, wie Ödem mit folgender Induration oder Fibrose, besonders in der Submucosa, und durch mangelhafte Versorgung der Epithelschicht. Der klinische Ausdruck dieser morphologischen und physiologischen Veränderungen kann demgemäß einerseits eine Stenosierung des fibrotischen Darmabschnitts sein, andererseits eine Ulzeration der Darmwand mit nachfolgender Perforation oder Fistelbildung. Bei Abheilung der Ulzeration können narbige Strikturen wiederum zu Stenosen führen. Im Abschnitt "Diskussion der Ergebnisse" sei diese Thematik noch ausführlicher behandelt.

Tierexperimentelle Untersuchungen der Strahlenreaktion des Darms bezogen sich bisher vornehmlich auf Reaktionen des Epithels. Field und Michalowski nennen in ihrer Übersicht /12/ folgende Methoden: LD-50-Bestimmungen nach Ganz- und Teilkörperbestrahlung (akutes intestinales Strahlensyndrom) bei Mäusen; Trockengewicht und DNA-Gehalt von Mäuse-Dünndarm nach Bestrahlung; Austritt radioaktiver Marker-Verbindungen aus dem Kreislaufsystem ins Darmlumen; Krypten-Stammzell-Untersuchungen mit Makro- und Mikrokolonietechnik. Als neuere Methode werden Messungen der absorbierdenden Oberfläche nach Bestrahlung erwähnt. Eingehende Untersuchungen über die Regeneration der Kryptenzellen unternahm Hamilton /19/. Sie untersuchte die Erholung von Kryptenzahl und Zellzahl je Krypte nach Bestrahlung von Mäuse-Dünndarm. Die Reaktion der gesamten

Darmwand nach Bestrahlung von Ratten-Colon mit Röntgenstrahlung untersuchten Black et al. /4/, wobei sie die Veränderungen der einzelnen Wandschichten nach einem Punktesystem bewerteten.

Bei den von unserer Arbeitsgruppe 1977 begonnenen Experimenten mit Ratten, die in der Folge eingehend beschrieben werden, wurde ein definierter klinischer Endpunkt verwendet, nämlich Darmverschluß. Er kommt klinischen Verhältnissen beim Menschen nahe und ermöglicht es, Spätwirkungen am Darm nach Bestrahlung in relativ einfacher Weise zu untersuchen. Nach der Einteilung von Field und Michalowski /12/ handelt es sich hierbei um einen sogenannten Insuffizienz-Endpunkt.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

Die in der Arbeitsgruppe "Experimentelle Tumortherapie" der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Neuherberg, und des Strahlenbiologischen Instituts der Universität München 1977 entwickelte Methode dient der externen Bestrahlung eines definierten Abschnitts des Colon descendens und des Rectums bei Ratten. Die Methode der intracavitären Bestrahlung des Ratten-Colons wurde im Rahmen dieser Arbeit 1980 erstellt.

### 2.1. Versuchstiere

Die Wistar-Ratte bietet hinsichtlich Größe, Kosten der Haltung und Aufwand für Experiment und Nachbeobachtung einen günstigen Kompromiß. Es wurden erwachsene weibliche Tiere in der Regel im Alter zwischen 4 und 12 Monaten bei einem Körpergewicht von ca. 220 bis 320 g verwendet. Rattenweibchen bieten gegenüber Männchen den Vorteil, daß sie meist untereinander (und auch zum Experimentator) weniger aggressiv sind und, da sie kleiner sind, weniger Käfigfläche beanspruchen. Von einer teilweisen Mitbestrahlung des Uterus wurden keine wesentlichen radiogenen Komplikationen erwartet.

### 2.2. Externe Bestrahlung

#### 2.2.1. Apparatives

Als Strahlenquelle dient eine "Müller MG 300" Röntgeneinheit, verwendet wird 300 kV-Röntgenstrahlung, ge-

filtert mit 0,9 mm Cu und 1,0 mm Al. Der Röhrenstrom beträgt 9 mA, der Focus-Haut-Abstand ist ca. 22 cm, die sich hierbei ergebende Dosisleistung am Zielorgan liegt bei ca. 1,9 Gy/min.

Das "Bestrahlungsbett" (Abbildung 2.2.1) ist eine senkrecht aufgestellte Bleiplatte mit den Maßen 365 x 245 x 3 mm, die durch eine 20 mm dicke Spanholzplatte versteift wird. Etwa in der Mitte dieser Platten befindet sich ein längliches, rechteckiges Fenster von 22 x 10 mm Seitenlänge. Der Zentralstrahl der Röntgenröhre wird senkrecht zur Bleiplattenebene durch die Mitte dieses Fensters gerichtet. Die narkotisierte Ratte wird mittels einer Klemmvorrichtung mit dem

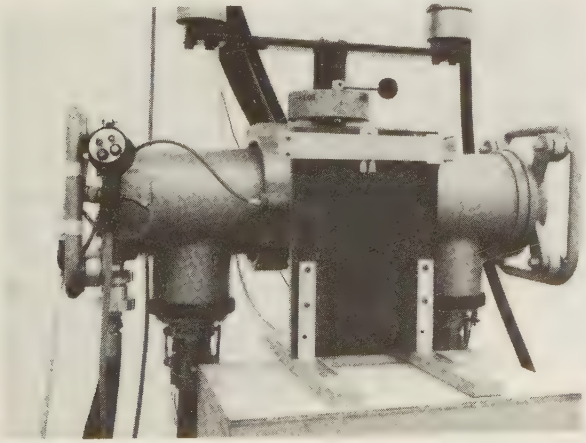

Abbildung 2.2-1: "Bestrahlungsbett" für die externe Teilbestrahlung des Ratten-Colons vor der Röntgen-Röhre.

Schwanz an der Bleiplatte fixiert, derart, daß in Kopfhängelage sich der Rücken des Tiers unmittelbar vor dem Fenster befindet. Die Kopfhängelage soll bewirken, daß Dünndarmschlingen nach cranial aus dem Bestrahlungsfeld ausweichen, außerdem ist so die Position des Tiers durch sein eigenes Körpergewicht stabilisiert. Beträgt der Abstand des Zielorgans zur Bleiplatte etwa 2 cm, so ergibt sich für die Länge des bestrahlten Colonabschnitts unter Berücksichtigung der Projektionsverhältnisse ca. 24 mm.

### 2.2.2. Vorbereitung der Tiere und Positionierung

Die Vorbereitung der Tiere besteht in der Entleerung des Enddarms durch einen Einlauf von ca 0,5 ml Microklist$^{R}$ in Ätherrausch, etwa eine Stunde vor Bestrahlung. Zur Narkose während der Bestrahlungsdauer wurde den Tieren Ketanest$^{R}$ 50 mg/ml in einer Dosierung von 120 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal, wiederum in Ätherrausch, verabreicht. Damit ist für etwa eine halbe Stunde eine hinreichend tiefe Narkose gewährleistet, in der sich die Tiere nicht nennenswert bewegen. Ketamin hat gegenüber den sonst häufig verwendeten Barbituraten den Vorteil, keine Atemdepression hervorzurufen, protektive Reflexe bleiben erhalten. Die Aufwachphase beträgt allerdings mehrere Stunden, während derer sich keine wachen Ratten im selben Käfig befinden dürfen, da die erwachenden Tiere durch diese schwere Bißverletzungen erleiden können.

Das Colon descendens und das Rectum der Ratte verlaufen recht genau in der Medianebene. Um zu gewährleisten, daß das Colon wirklich im Bestrahlungsfeld

liegt, wird bei jeder Bestrahlung die richtige Positionierung des Tiers kontrolliert. Zu diesem Zweck steht ventral vom fixierten Tier eine Polaroid-Film-Kassette parallel zur Bleiplatte. Ins Rectum der Ratte wird ein 50 mm langer Metallstift von 3 mm Durchmesser eingeführt, der vorher durch Glyzerin gleitfähig gemacht wurde. Für die Kontrollaufnahme wird Polaroidfilm Typ 51 oder Typ 52 verwendet. Die Belichtung erfolgt mit 100 kV-Röntgenstrahlung mit der oben angegebenen Filterung, bei einem Röhrenstrom von ca. 1 mA und einer Belichtungszeit von 10 sec (4 mA / 3 sec), was einer Dosis von ca. 0,01 Gy entspricht. Bei rich-

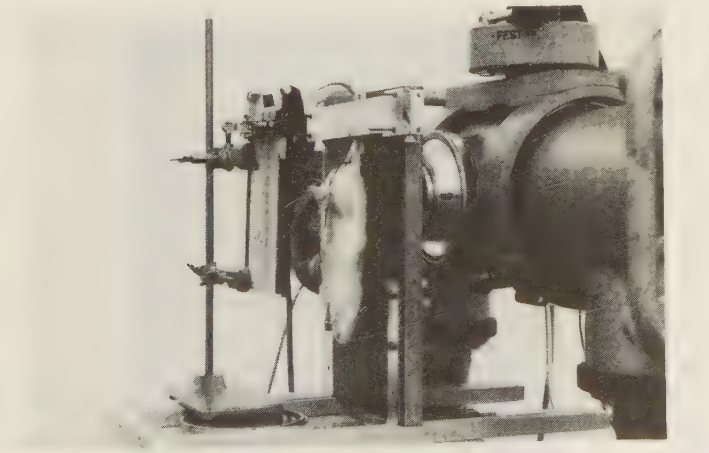

Abbildung 2.2-2: Versuchsanordnung bei der Positionierungskontrolle vor externer Teilbestrahlung des Ratten-Colons. Der Markierungsstift wird vor der Bestrahlung mittels des an ihm befestigten Bindfadens vorsichtig entfernt.

tiger Positionierung zeigt das Polaroidbild den Röntgenschatten des Markierungsstifts im Rectum und im Colon descendens der Ratte symmetrisch in der Längsachse des Fensters der Bleiplatte. Mit diesem Verfahren läßt sich die Positionierung des Tiers auch reproduzieren, bei einer geschätzten Genauigkeit von ca. +/- 1,5 mm bezüglich Verschiebung in der Längsachse. Die Reproduktion des Bestrahlungsfelds in Bezug auf den Darm hängt allerdings von dessen Kontraktionszustand ab. Die leichte Einführbarkeit des Markierungsstifts und die nahezu völlig erloschene Transportfunktion des Colons für Fäces-Ballen weisen auf eine weitgehende Atonie des Darms während der Ketanest-Narkose hin. Nimmt

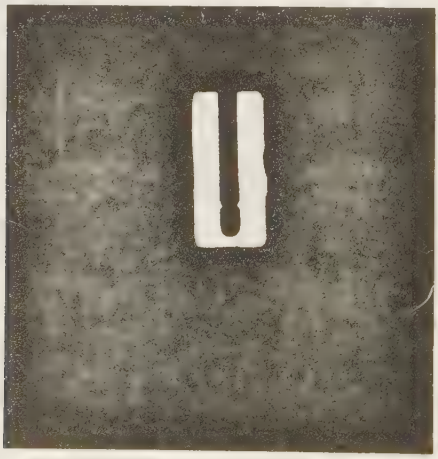

Abbildung 2.2-3: Kontrollbild auf Polaroid-Film bei korrekter Positionierung zur externen Teilbestrahlung des Ratten-Colons.

man für einen eventuellen Wechsel im Kontraktionszustand noch weitere 1,5 mm Toleranz an, so beträgt die atonische Länge des bei Fraktionierung voll bestrahlten Darmabschnitts mindestens 21 mm.

Bei korrekter Abbildung des Markierungsstifts innerhalb des Fensters auf dem Polaroidbild wird dieser vorsichtig entfernt, ohne die Ratte zu bewegen, und die volle gewünschte Dosis wird eingestrahlt.

Die Versuchsanordnung während der Positionierungskontrolle zeigt Abbildung 2.2-2, eine Kontrollaufnahme bei korrekter Positonierung ist in Abbildung 2.2-3 wiedergegeben.

### 2.2.3. Dosimetrie

Die Bestrahlungsdosis des Darms wurde folgendermaßen bestimmt: Im verwendeten Tubus der Röntgenröhre ist eine "Victoreen"-Ionisationskammer fest montiert, so daß der Zentralstrahl das Meßvolumen durchsetzt. Da sowohl der Abstand der Bleiplatte zum Tubusende und damit zum Focus, als auch der Abstand der Ratte zur Bleiplatte durch direktes Anliegen des Rückens konstant gehalten werden, ist die von einem "Radocon"-Dosis-Meßgerät angezeigte Ionendosis in der "Victoreen"-Kammer stets direkt proportional zur Energiedosis in der Darmwand. Zur Bestimmung des Proportionalitätsfaktors war die absolute Darmdosis mittels Thermolumineszenzdosimetern (TLD) bestimmt worden, welche wasserdicht umhüllt in das Rectum bzw. Colon descendens einer Ratte in Bestrahlungsposition eingeführt worden waren.

Die Eichung der TLD war mit der zur Darmbestrahlung verwendeten Röntgeneinheit vorgenommen worden, indem die in definiertem Abstand zum Focus plazierten TLD mit einer Dosis bestrahlt wurden, die mittels des quadratischen Abstandsgesetzes aus dem Meßwert der ebenfalls in definiertem Abstand zum Focus gelegenen "Victoreen-Kammer" berechnet wurde.

Der Proportionalitätsfaktor, der durch Vergleich der TLD-Darmdosen und dem Meßwert der "Victoreen-Kammer" bestimmt wurde, berücksichtigt somit den Geometriefaktor, die Schwächung der Strahlung durch das zwischen Rückenoberfläche und Darm gelegene Gewebe, sowie die Streustrahlung. Dieser Proportionalitätsfaktor wurde für alle bisherigen externen Röntgenbestrahlungen des Rattendarms beibehalten, obwohl die TLD-Methode, die sich wegen der Kleinheit der TLD-Kristalle anbietet, wegen der hier angewandten Kalibriermethode nicht sehr genau ist. Vom physikalischen Standpunkt aus ist die direkte Ionisationsdosimetrie im Darmlumen die Methode der Wahl. Eine Neubestimmung des Proportionalitätsfaktors mittels eines Ionisationsdosimeters ("Universaldosimeter" mit "N-Kammer", Firma PTW, Freiburg), dessen Schlauchkammer in den Rattendarm eingeführt wurde ergab, daß der frühere Faktor (2,64) gegenüber dem neu bestimmten (2,85) um etwa 8% zu niedrig war, d. h. der Darm wurde mit etwa 8% weniger Dosis bestrahlt, als angenommen.

### 2.2.4. Wahl des Bestrahlungsfeldes

Die ursprüngliche Festlegung des Bestrahlungsfelds war unter folgenden Gesichtspunkten erfolgt: Es sollte ein

Abschnitt des distalen Colons der Ratte bestrahlt werden, der etwa demjenigen Anteil des Enddarms entspricht, der bei der klinischen Strahlentherapie am meisten gefährdet ist und am häufigsten von Komplikationen betroffen wird. Zum andern sollte möglichst kein anderes lebenswichtiges Organ des Versuchstiers mitbestrahlt werden, um konkurrierende Nebenwirkungen zu vermeiden. Insbesondere sollten das Rückenmark und die Nieren unbestrahlt bleiben, aber auch die Ureteren und die Harnblase sollten möglichst geschont werden. Es wurde deshalb ein Bestrahlungsfeld gewählt, von dem man zunächst annahm, daß es alle diese Bedingungen erfüllen würde, beginnend etwa 50 mm und endend ca. 25 mm proximal vom Anus. Die Breite von etwa 10 mm erschien ausreichend, um ein eventuelles Ausweichen des Darms während der Bestrahlung nach lateral zu gestatten. Betrachtet man diese Verhältnisse am offenen Bauchsitus einer getöteten Ratte, so sind die Bedingungen hinsichtlich Rückenmark und Nieren erfüllt, unklar sind die Verhältnisse bei Ureteren und Blase. Ursprünglich wurde, um eine Mitbestrahlung der Harnblase zu vermeiden, diese unmittelbar vor jeder Darmbestrahlung mit Hilfe eines 1 mm dicken Teflon-Schlauchs durch Katheterisieren entleert. Bei einer Überprüfung des Bestrahlungsfelds am lebenden, unversehrten Tier mittels einer Röntgenaufnahme in p.-a.-Projektion, bei der eine Kontrastmitteldarstellung der ableitenden Harnwege vorgenommen wurde (retrogrades Zysto-Pyelogramm) und zusätzlich der Markierungsstift für die Kontrollaufnahmen in Rectum und distales Colon descendens eingeführt war, stellten sich die Verhältnisse etwas anders dar, als ursprünglich beabsichtigt (Abbildung 2.2-4). Es zeigte sich, daß die Harnblase mit den Ureterostien sowie die distalen Ureterabschnitte

voll in der caudalen Randzone des Bestrahlungsfelds lagen. Das routinemäßige Entleeren der Harnblase als Teil der Bestrahlungsvorbereitung wurde seither unterlassen.

Abbildung 2.2-4: Retrogrades Pyelogramm bei einer Ratte mit Markierungsstift in Rectum und distalem Colon descendens. Das Bestrahlungsfeld (umrahmt) erstreckt sich von kurz proximal der Spitze des Stifts bis in Projektionshöhe der Ureter-Ostien (vgl. Abbildung 2.3-5).

Ob die im Abschnitt über Nebenwirkungen der Bestrahlung näher beschriebenen Komplikationen seitens der Nieren auf die Mitbestrahlung von Blase und distalen Uretern zurückzuführen sind, konnte zwar nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden, ist jedoch zumindest als sehr wahrscheinlich anzunehmen, da bei der intracavitären Bestrahlung, die noch eingehend beschrieben wird, diese Nebenwirkung sehr viel seltener auftrat. Eine Mitbestrahlung von Abschnitten der Ureteren ist jedoch bei externer Bestrahlung des Darms in p.-a.-Richtung praktisch unvermeidlich, eine Bestrahlung von lateral wäre technisch deutlich schwieriger. Obwohl bei der Positionierung darauf geachtet wurde, daß das Bestrahlungsfeld möglichst im proximalen Toleranzbereich lag, gelang es wahrscheinlich kaum die Ureterostien zu schonen. Eine weitergehende Verlagerung des Bestrahlungsfelds wurde nicht vorgenommen, um eine ausreichende Vergleichbarkeit mit den ursprünglichen Bestrahlungsserien zu wahren.

## 2.3. Intracavitäre Bestrahlung

Bei der intracavitären Bestrahlung wird ein Hohlorgan vom Lumen aus bestrahlt, meist mittels eines dort eingebrachten radioaktiven Präparats. So einfach der Grundgedanke ist, so kompliziert ist jedoch die praktische Verwirklichung, wenn der Anwender nicht durch Strahlung gefährdet werden soll. Bei Verwendung niedriger Aktivitäten, wie z. B. in der gynäkologischen Radiumtherapie, kann die Dosisbelastung von Strahlentherapeut und Pflegepersonal durch Bleiabschirmungen und geeignete Instrumente zur Manipulation der Präparate in erträglichen Grenzen gehalten werden. Will man

jedoch hohe Dosisleistungen intracavitär applizieren, so ist man auf andere Verfahren angewiesen. Die Strahlenschutzprobleme für den Anwender werden in nahezu idealer Weise gelöst durch die Nachlade- oder Afterloading-Technik.

Im Rahmen unserer Untersuchungen war auch vorgesehen, den Ratten-Enddarm intracavitär mittels Afterloading-Technik zu bestrahlen. Es sollte dabei untersucht werden, ob sich grundsätzlich andere Verhältnisse ergeben, als bei externer Bestrahlung. Ferner war gefragt nach dem Volumeneffekt, d. h. nach der Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit von der Länge des bestrahlten Darmabschnitts. Schließlich war der Einfluß der Dosisleistung auf die Reaktion des Darmgewebes zu ermitteln. Diese Aufgaben lassen sich mittels Afterloading-Technik, sofern man ein geeignetes Gerät zur Verfügung hat, leichter angehen als mit externer Bestrahlung.

### 2.3.1. Apparatives

Für unsere Untersuchungen stand ein Afterloading-Gerät der Firma Buchler, Braunschweig, zur Verfügung, das ursprünglich, wie die meisten derartigen Geräte, für die gynäkologische Strahlentherapie vorgesehen ist. Der wesentliche Aspekt, der für die Verwendung dieses Geräts sprach, ist die kontinuierliche Bewegung der Quelle, was im Fall eines quellennahen Bestrahlungsobjekts, wie hier des Ratten-Colons, wichtig ist. Diskontinuierliche Bewegung oder inhomogene Anordnung von Einzelquellen bedeuten von vornherein größere Inhomo-

genität der Dosisverteilung längs des bestrahlten Darmabschnitts.

Das wichtigste Element des Afterloading-Geräts, die radioaktive Quelle, ist ein Zylinder von 1 mm Durchmesser und 1 mm Länge, welcher das Element Ir-192 enthält. Die mittlere Energie ihrer Gamma-Strahlung beträgt 300 keV, ist also etwa doppelt so groß, wie die der extern verwendeten Röntgenstrahlung. Die Halbwertszeit beträgt 74 Tage. Für die Bestrahlung des Ratten-Colons mit hoher Dosisrate (über 2 Gy/min) verwendeten wir Quellen mit Aktivitäten von ca. 1 - 6 Ci, für protrahierte Bestrahlung (Dosisrate unter 0,3 Gy/min) von ca. 0,03 - 0,27 Ci. Der Ir-192-Zylinder ist von einer Aluminiumhülle umgeben und befindet sich zusammen mit dieser in einer Edelstahlkapsel von 4 mm Durchmesser. Das ganze Gebilde stellt somit eine "Special-Form-Quelle" dar. Sie ist mit dem Quellenhalter, einer dicht gewickelten Edelstahlspirale von ebenfalls 4 mm Durchmesser und ca. 200 mm Länge, verbunden, die an ihrem anderen Ende ein Kupplungsstück für einen Stahlseilzug trägt. Eine Dummy-Quelle mit Quellenhalter wird in Abbildung 2.3-1 gezeigt. Das fahrbare Afterloading-Grundgerät (siehe Abbildung 2.3-4) enthält einen Bleitresor, in dem sich die Quelle in Ruhestellung befindet. Der Applikator, ein etwa 200 mm langes und 6 mm dickes, blind endendes Edelstahlrohr, in dem sich die Quelle in Bestrahlungsposition bewegt, ist über einen Kupplungsansatz mit einem flexiblen Schlauch von ca. 1,5 m Länge verbunden, der zum Tresor führt. Mit Hilfe des erwähnten Stahlseilzugs kann die Quelle aus dem Tresor durch diesen Führungsschlauch in den Applikator gefahren und dort in definierter Weise

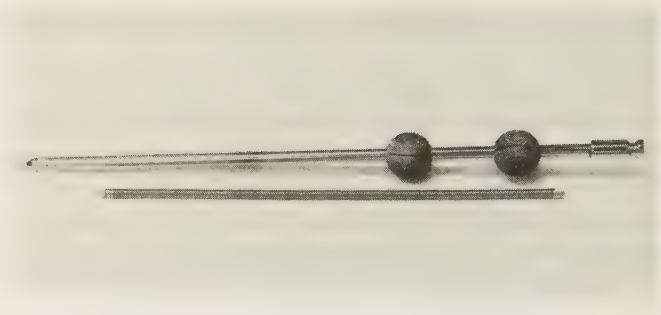

Abbildung 2.3-1: Modell der gekapselten Ir-192-Quelle mit Quellenhalter für die intracavitäre Bestrahlung. Dahinter der für die Teilbestrahlung des Ratten-Colons verwendete Applikator.

Abbildung 2.3-2: Austauschbare Exzenterscheibe im Afterloading-Grundgerät zur Steuerung der Quellenbewegung im Applikator.

hin und her bewegt werden. Diese Quellenbewegung wird dabei durch eine Kurvenscheibe gesteuert, die mit konstanter Umdrehungszahl von ca. 10/min rotiert und dabei einen Zapfen, der an ihren Rand angepreßt wird, in radialer Richtung bewegt (Abbildung 2.3-2). Dieser Zapfen ist mechanisch mit dem Seilzug gekoppelt. Die Exzentrizität der Kurvenscheibe bestimmt Amplitude und Zeitverlauf der Quellenbewegung. Hierdurch kann man in Kombination mit der Krümmung des Applikators räumliche Dosisverteilungen verschiedener Form erzeugen. Wir verwendeten gerade Applikatoren und Kurvenscheiben, die eine konstante Bewegungsgeschwindigkeit der Quelle zwischen ihren Umkehrpunkten erzeugen. Die Lage der Quellenbewegungs-Zone im Applikator kann in einem Bereich von 100 mm variiert werden.

Das Afterloading-Grundgerät befindet sich in einem Raum mit strahlungsabsorbierenden Wänden, seine Steuerung erfolgt von einem Schaltpult aus, das sich außerhalb dieses Raums befindet. Am Schaltpult wird die Bestrahlungszeit eingestellt, nach deren Ablauf die Quelle automatisch in den Bleitresor zurückgefahren wird. Ein Dosisleistungsmeßgerät, dessen Ionisationskammer in Applikatornähe fixiert wird, zeigt die Quellenbewegung an.

Für die intracavitäre Bestrahlung des Ratten-Enddarms war ein Applikator erforderlich, der gegenüber der serienmäßigen Ausführung etwas modifiziert worden war (siehe Abbildung 2.3-1). Der Applikatordurchmesser von 6 mm erlaubt zwar die Einführung ins Ratten-Colon, im Vergleich dazu haben normale Faecesballen der Ratte einen Durchmesser bis ca. 8 mm. Die Applikatorspitze jedoch wurde kegelförmig gestaltet, mit einem stift-

förmigen Führungsansatz, da Vorversuche gezeigt hatten, daß die serienmäßige, runde Spitze zur Zerreißung des Ratten-Colons führen kann. Zum andern mußte der Innendurchmesser des Applikators in einem Bereich von ca. 80 mm zur Spitze hin auf 4,3 mm gegenüber serienmäßig 5 mm verringert werden, um das aktive Element der Quelle möglichst genau im Zentrum des Applikatorlumens zu führen und damit die Dosis an der Applikatoroberfläche in zirkulärer Richtung möglichst konstant zu halten.

### 2.3.2 Vorbereitung der Tiere und Positionierung

Die Ratten wurden für die intracavitäre Bestrahlung grundsätzlich genauso vorbereitet, wie für die externe Bestrahlung, nämlich durch sorgfältige Entleerung des distalen Colons mit Mikroklist$^{R}$ und Anaesthesie mit Ketanest$^{R}$. Bei der protrahierten Bestrahlung wurde, zusätzlich zur intraperitonealen Ketanest$^{R}$-Initialdosis von 120 mg/kg KG, subcutan etwa 30 mg/kg KG je Stunde kontinuierlich zugeführt. Zu diesem Zweck wurde die Rückenhaut der Ratte paramedian in Höhe des Kreuzbeins mit einer Record-Kanüle Nr. 1 perforiert und durch die Perforationsstelle ein Teflon-Schlauch von ca. 1 mm Dicke etwa 50 mm weit in der Subcutis nach cranial vorgeschoben. Die Spitze des Schlauchs war dabei angeschrägt, das andere Ende wurde über eine Record-Kanüle Nr. 16 geschoben und mittels dieser an eine 5 ml-Record-Spritze mit Ketanest$^{R}$ angeschlossen. Der kontinuierliche Stempelvorschub wurde durch einen "Perfusor E" (Firma Braun, Melsungen) besorgt, dessen Vorschubgeschwindigkeit stetig regelbar ist.

Für die protrahierte Bestrahlung wurde die Harnblase mittels eines ca. 1 mm dicken Teflon-Schlauchs katheterisiert, dessen führendes Ende abgeschrägt, aber nicht spitz ist. Dieser Katheter blieb zur kontinuierlichen Harnableitung während der Narkose liegen.

Abbildung 2.3-3: Bestrahlungsbett für die intracavitäre Bestrahlung eines Ratten-Colon-Abschnitts. Ratte in Bestrahlungsposition mit eingeführtem Applikator, der an den Führungsschlauch des Afterloading-Grundgeräts angekoppelt ist. Die Schlauchkammer neben dem Tier dient zur Kontrolle der Quellenbewegung.

Das "Bestrahlungsbett" wurde hauptsächlich aus Stativmaterial zusammengestellt und wird in Abbildung 2.3-3 gezeigt. Die narkotisierte Ratte wurde dabei auf einem etwa um 60° geneigten Schaumstoffquader mit dem Rücken zur Unterlage und kopfabwärts befestigt, indem ihr Schwanz in einen Schlitz im Schaumstoff eingeklemmt wurde. Dabei bewirkt das Eigengewicht des Tiers eine stabile Position während der Bestrahlung. Das Einführen des Applikators in den Darm erfolgt, nachdem seine Spitze mit flüssigem Paraffin gleitfähig gemacht wurde, in der anatomischen Verlaufsrichtung des Colon de-

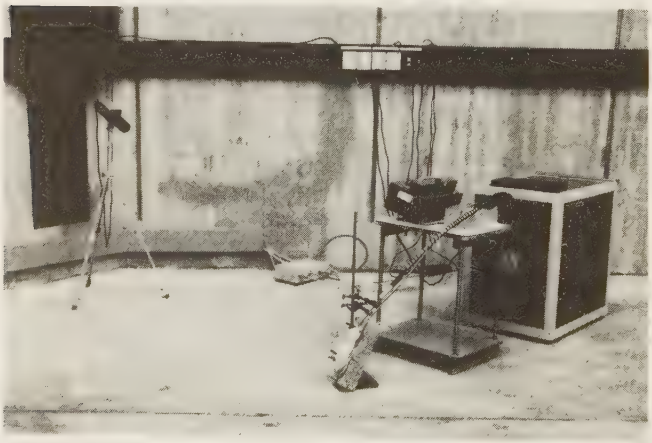

Abbildung 2.3-4: Gesamte Versuchsanordnung zur intracavitären Teilbestrahlung des Ratten-Colons. Rechts hinten das Afterloading-Grundgerät, links die Fernsehkamera zur Überwachung der Tiere während des Bestrahlungsvorgangs, insbesondere bei protrahierter Bestrahlung.

scendens, nämlich nach ventrocranial, genau in der Medianebene, bis die Spitze kurz caudal vom Processus xiphoideus zu tasten ist. Die eingeführte Länge von

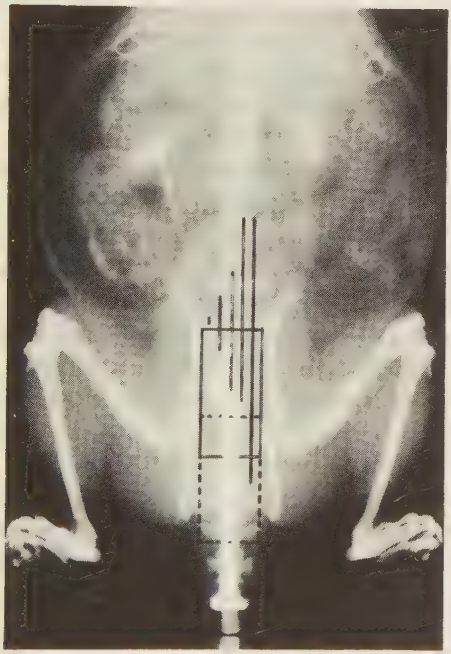

Abbildung 2.3-5: Lage des Bestrahlungsfelds bei externer und intracavitärer Bestrahlung des Colon descendens von Ratten. Die senkrechten Balken markieren die Zone der intracavitären Quellenbewegung bei (von links nach rechts) 0 / 10 / 22,5 / 35 / 50 mm Amplitude. Das in der Regel verwendete externe Bestrahlungsfeld ist durchgezogen umrahmt, das nach distal versetzte, gestrichelt umrahmte Feld wurde für die externe Bestrahlung des Rectums gewählt.

etwa 85 mm wird durch eine Ringmarkierung angezeigt, die sich dann direkt am Anus befindet. Das Tier wird durch dieses tiefe Einführen des Applikators nicht geschädigt. Die Fixierung des Applikators erfolgt an der gleichen Stativstange, an der auch die Schaumstoffunterlage befestigt ist, mittels zweier Klemmen, die jeweils eine zentral durchbohrte und dann geschlitzte Holzkugel fassen, welche auf den Applikator aufgesteckt sind (siehe Abbildung 2.3-1). Die Kugeln ermöglichen eine Fixierung des Applikators in jeder erforderlichen Position mit der nötigen hohen Festigkeit, die es gewährleistet, daß dieser keinesfalls beim Ankoppeln des Führungsschlauchs in seiner relativen Lage zur Ratte verändert oder gar noch weiter nach cranial vorgeschoben wird. Während der Bestrahlung können die Tiere mit einer Fernsehanlage beobachtet werden, was insbesondere bei der protrahierten Bestrahlung wichtig ist. Nach Beendigung der Bestrahlung muß der Applikator besonders behutsam entfernt werden, da die Darmschleimhaut häufig adhärent ist.

Der gesamte Versuchsaufbau für die intracavitäre Bestrahlung eines Colon-Abschnitts von Ratten wird in Abbildung 2.3-4 gezeigt. Die Lage der verschiedenen Strecken der Quellenbewegung im Bauchsitus der Ratten ist in Abbildung 2.3-5 dargestellt.

### 2.3.3. Dosimetrie

Die Problematik einer direkten, apparativen Dosimetrie liegt in unserem Fall in Größe und Form des uns interessierenden Bestrahlungsvolumens und im geometrisch

bedingt inhomogenen Strahlungsfeld. Es gibt kein Verfahren, das so genau ist, wie die Ionisationsdosimetrie, aber auch in einer Zylinderschicht von 0,4 mm Wanddicke bei ca. 3 mm Radius, wie es der dem Applikator anliegende Rattendarm darstellt, die absorbierte Dosis direkt bestimmbar macht und gar über die örtliche Dosisverteilung in diesem Volumen Auskunft gibt. Die Methode der Berechnung der Dosisverteilung eines radioaktiven Strahlers ist jedoch ein durchaus übliches Verfahren der Dosimetrie. Die grundlegenden physikalischen Gesetzmäßigkeiten hierfür sind schon lange bekannt und experimentell erhärtet, die speziellen Gegebenheiten sind für unser Problem überschaubar, soweit man von idealisierten Verhältnissen ausgeht. Diese gelten z. B. für das Fernfeld der unbewegten Quelle recht gut. So wurde, um die Aktivität zweier Quellen zu überprüfen, die Ionendosis in etwa 100 mm Abstand mittels eines "Universaldosimeters" mit einer "D-Kammer" ausgemessen. Die daraus rückerrechnete Aktivität zeigte mit den Herstellerangaben eine Übereinstimmung auf etwa +/- 2%.

2.3.3.1. Rechnerische Dosimetrie

Um im zeitlichen Mittel die Strahlungsverhältnisse einer Linienquelle zu simulieren, wird bei unserem Afterloading-Gerät eine angenähert punktförmige Quelle geradlinig mit konstanter Geschwindigkeit periodisch hin und her bewegt.

Für die Strahlungsintensität (Energiestrom pro Fläche und Zeit) an einem Ort im Abstand r von einem punkt-

förmigen Gamma-Strahler mit der Aktivität M gilt (im wesentlichen aufgrund geometrischer Überlegungen) das sog. quadratische Abstandsgesetz, sofern Absorption und Streuung im Strahlengang zu vernachlässigen sind.

$$I \sim M / r^2 \tag{2.1}$$

Diese Intensität erzeugt in der unmittelbaren Nähe eines betrachteten Aufpunkts die Ionendosisleistung $\dot{D}_J$, d. h. eine bestimmte Ionenmenge pro Luftmasse des betrachteten Volumens und pro Zeit.

$$\dot{D}_J = (K\ M)/r^2 \tag{2.2}$$

wobei K die Dosisleistungskonstante des verwendeten Strahlers ist.

Wird diese Punktquelle längs einer Geraden (y=0) bewegt, so erhält ein Punkt P(0,a) im Abstand a von dieser Geraden, wenn sich die Quelle am Punkt (x,0) befindet (Abbildung 2.3-6), die augenblickliche Ionendosisleistung $\dot{D}_J$

$$\dot{D}_J(0,a) = (K\ M)/(a^2+x^2) \tag{2.3}$$

Zur Veranschaulichung dieser Gleichung zeigt Abbildung 2.3-7 die relative Dosisleistung im Punkt P(0,a) für variable Position x der Quelle auf der Geraden (y=0). Insbesondere ist daraus zu ersehen, daß die Dosisleistung im betrachteten Aufpunkt P nur für einen beschränkten Aufenthaltsbereich der Quelle eine vorgegebene Schwellendosisleistung (z. B. "Protraktionsschwelle") überschreitet.

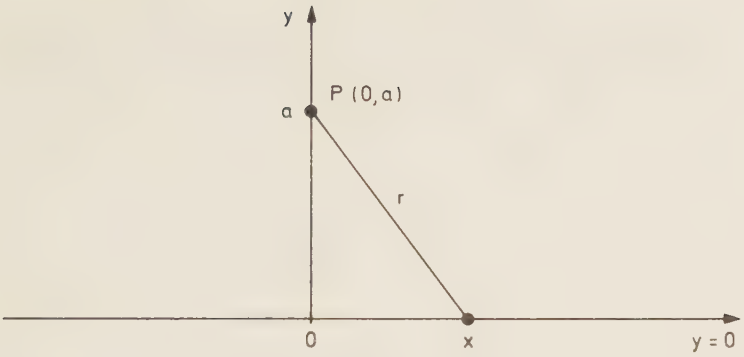


Abbildung 2.3-6: Bewegung der Quelle im Punkt (x,0) längs der Geraden (y=0). Die erzeugte Dosisleistung im Punkt (0,a), $\dot{D}_J(0,a)$, ist proportional $1/(a^2+x^2)$.

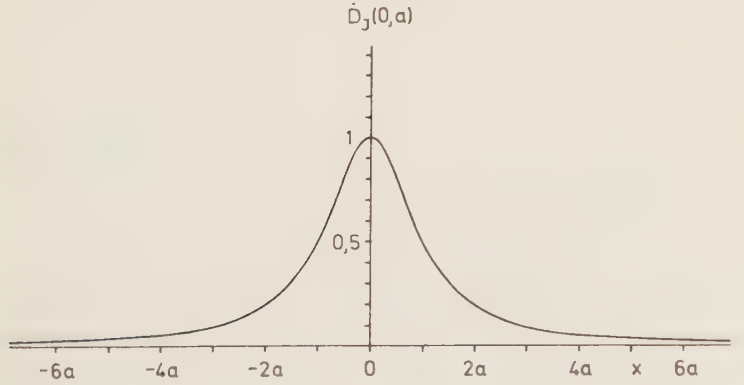


Abbildung 2.3-7: Dosisleistung $\dot{D}_J(0,a)$ im Punkt (0,a) bei Bewegung der Quelle längs der Geraden (y=0) (vgl. Abbildung 2.3-6). x gemessen als Vielfaches von a. $\dot{D}_J(0,a)$ unterschreitet bei hinreichend großer Entfernung x der Quelle jeden vorgegebenen Schwellenwert (z. B. $\dot{D}_J(0,a) < 0{,}1\ \dot{D}_{J\,max}$ für $x > 3a$).

Erfolgt die Bewegung der Quelle periodisch, mit konstanter Geschwindigkeit v = L/T längs einer Strecke L (-L/2, +L/2), so erhält der Punkt P(0,a) während einer vollständigen Bewegung in einfacher Richtung in der Zeit T die Dosis

$$(2.4) \qquad D_T(0,a) = \int_0^T \dot{D}_J \, dt =$$

$$= \int_0^T (K \, M \, dt/(a^2 + (v \, t)^2) =$$

$$= (T/L) \cdot \int_{-L/2}^{+L/2} (K \, M \, dx/(a^2 + x^2)) =$$

$$= (T \, K \, M \, \text{arctg}(x/a))/(L \, a) \Big|_{-L/2}^{+L/2}$$

mit $x = v \, t = (L \, t)/T$ und $dx = (L \, dt)/T$

Soll sich der Punkt P nicht über dem Mittelpunkt der Quellenbewegung befinden, so sind lediglich die Integrationsgrenzen entsprechend zu ändern.

Die Dosis nach Gleichung (2.4) entspricht derjenigen, die eine Linienquelle mit spezifischer Aktivität M/L in der Zeit T erzeugt und wie sie sich durch Anwendung des quadratischen Abstandsgesetzes im betrachteten Aufpunkt bezüglich eines differentiellen Linienelements und Integration über alle Linienelemente ergibt (vgl. Minder /34/). Ein Unterschied hierzu besteht jedoch im zeitlichen und örtlichen Verlauf der Dosisleistung.

Mit $\text{arctg}((L/2)/a) \approx (L/2)/a$ für $L/2 \ll a$ (Fernfeld) ergibt sich

$$D = (T\ K\ M)/(L\ a^2), \tag{2.5}$$

das bekannte quadratische Abstandsgesetz.

Die Abweichung von der exakten Berechnung
für $a > 3\ L/2$: $< 3\%$
für $a > 2\ L/2$: $< 10\%$

Mit $\text{arctg}((L/2)/a) \approx \pi/2$ für $L/2 \gg a$ (Nahfeld) ergibt sich

$$D = (T\ K\ M\ \pi/2)/(L\ a), \tag{2.6}$$

das reziprok lineare Abstandsgesetz für unendlich lange Linienstrahler.

Die Abweichung von der exakten Berechnung
für $a < L/20$: $< 5\%$
für $a < L/12$: $< 10\%$

Diese dosimetrische Berechnung ist, wie erwähnt, nur korrekt für unendlich kleine Quellen. Unsere Ir-192-Quelle hat, wie oben aufgeführt, Dimensionen, die in der gleichen Größenordnung liegen, wie der interessierende minimale Abstand r, nämlich der Applikatorradius. Jene Dimensionen sind somit nicht mehr als vernachlässigbar klein zu betrachten. Trotzdem wurde die Dosimetrie zunächst unter dieser vereinfachenden Annahme rechnerisch durchgeführt.

Die Gleichung (2.4) soll nun auf die Verhältnisse angewandt werden, wie sie bei der intracavitären Bestrahlung des Ratten-Colons auftreten. Der Applikator-Radius beträgt 3 mm, der Abstand a der Darmwandmitte beträgt dann etwas mehr (Colon-Wanddicke bei Dehnung durch das Applikatorrohr etwa 0,4 mm), wir wählen aus praktischen Gründen im Hinblick auf die noch zu beschreibende Radiochromic-Film-Dosimetrie a = 3,225 mm.

Die Kurvenscheiben zur Steuerung der Quellenbewegung liefern folgende Bewegungsamplituden L:

0; 10; 22,5; 35; 50 mm.

Zunächst sei der Verlauf der Dosis in der Darmwand-Mitte in Längsrichtung im Bereich der Quellenbewegung betrachtet, und zwar für den Mittelpunkt 0, die Viertelpunkte V und die Endpunkte E der Quellenbewegung. Die Integrationsgrenzen in Gleichung (2.4) sind dann: -L/2 bis +L/2, -L/4 bis +3L/4 und 0 bis L. Damit ergibt sich

$$(2.7)\quad D_{0/V/E}(a,L) = (T\ K\ M\ \mathrm{arctg}(x/a))/(L\ a)\left|\begin{array}{cc} \frac{L}{2} & \frac{3L}{4} \\ \frac{-L}{2} & \frac{-L}{4} \end{array}\right|_{\begin{array}{c} L \\ 0 \end{array}}$$

Nach Einsetzen der erwähnten konkreten Größen ergeben sich bei jeweils $D_0 = 1$ die in Tabelle 2.3-1 aufgeführten Dosiswerte. Wie man dort sieht, ist die Dosisverteilung längs des Applikators für unsere geometrischen Bedingungen innerhalb der Bewegungs-Viertelpunkte fast konstant, wobei die Abweichung vom Maximalwert umso geringer ist, je größer L im Vergleich zu a ist.

Tabelle 2.3-1: Relative Dosis in Darmwandmitte in Mittelpunkt, Viertelpunkten und Endpunkten der Quellenbewegung für die verwendeten Bewegungsamplituden.

| L [mm] | 0 | 10 | 22,5 | 35 | 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| $D_0$ | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| $D_V$ | - | 0,914 | 0,942 | 0,960 | 0,972 |
| $D_E$ | - | 0,631 | 0,553 | 0,533 | 0,522 |

Wie erwähnt muß die Quellenkapsel im Applikator-Lumen Spiel haben, damit sie dort in Längsrichtung beweglich ist. Der Kapseldurchmesser beträgt 4 mm, der Innendurchmesser des Applikators 4,3 mm, in der Regel legt sich die Quellenkapsel der Applikatorinnenwand an. Es resultiert daraus eine Inhomogenität der Dosisverteilung in zirkulärer Richtung der Darmwand. Um diese Inhomogenität abzuschätzen, werde $D_0$ für die verschiedenen Bewegungsamplituden L und für

$a' = 3,225 + 0,15 = 3,375$ mm und
$a'' = 3,225 - 0,15 = 3,075$ mm

nach Gleichung (2.7) berechnet und mit $D_0(a,L) = 1$ für $a = 3,225$ mm aus Tabelle 2.3-1 verglichen. Das Ergebnis ist in Tabelle 2.3-2 wiedergegeben. Man kann daraus ersehen, daß die Größe der Abweichung vom mittleren Wert zwischen 5% und 10% liegt und sich gegenläufig zur Größe von L verhält.

Für die angenommenen extremen Werte von a ist jedoch zu bedenken, daß der aktive Ir-192-Zylinder innerhalb

Tabelle 2.3-2: Relative Dosis in Darmwandmitte im Mittelpunkt der Quellenbewegungs-Amplitude bei exzentrischer Führung der Quelle im Applikator.

| L [mm] | 0 | 10 | 22,5 | 35 | 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| $D_0(a,L)$ für a = | | | | | |
| 3,375 mm: | 0,913 | 0,936 | 0,946 | 0,950 | 0,952 |
| 3,225 mm: | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 3,075 mm: | 1,100 | 1,071 | 1,059 | 1,055 | 1,053 |

der Quellenkapsel auch noch durch Fertigungstoleranzen exzentrisch angeordnet sein kann und daß sich dann noch etwas ungünstigere Verhältnisse ergeben können.

Zur Nominaldosis bei unserer intracavitären Bestrahlung des Ratten-Colons, auf die sich unsere Ergebnisse beziehen sollen, erklären wir die Dosiswerte $D_0$ im Achsenabstand von 3,225 mm, entsprechend etwa der Darmwandmitte.

Um diesen Dosiswert als Energiedosis im Weichteilgewebe zu berechnen, bedarf es noch folgender Ergänzungen:

Eine im Strahlengang befindliche Materialschicht, die in einer Dicke d durchstrahlt wird, schwächt die Strahlungsintensität $I_0$ gemäß z. B. Glocker und Maderauch /16/ auf den Anteil

(2.9) $$I = I_0 \exp(-\mu d)$$

$\mu$ ist dabei der Schwächungskoeffizient des betreffenden Materials.

Der von uns verwendete Edelstahlapplikator hat eine Wandstärke d = 0,085 cm; der Massenschwächungskoeffizient ($\mu/\rho$) von Eisen mit der Dichte $\rho$ = 7,86 g/cm$^3$ beträgt nach Wachsmann und Drexler /47/ 0,110 cm$^2$/g. Er schwächt damit die Strahlungsintensität unserer Quelle auf

$$I = I_0 \cdot \exp(-(\mu/\rho) \cdot \rho \cdot d) =$$

$$= I_0 \cdot \exp(-0{,}110 \cdot 7{,}86 \cdot 0{,}085) =$$

$$= 0{,}93 \cdot I_0$$

Dabei ist jedoch vernachlässigt, daß die durchstrahlte Dicke d größer wird, als oben angegeben, sobald sich die Quelle nicht im Abstandsminimum zum betrachteten Aufpunkt P befindet, und dann die Strahlrichtung schräg zur Applikatorwand verläuft.

Für die Berechnung der Energiedosis in Luft aus der bisher betrachteten Luft-Ionendosis gilt nach Glocker und Maderauch /16/

(2.10) $\quad D_{E\ \text{Luft}}\ [\text{rad}] = 0{,}877\ [\text{rad/R}] \cdot D_{J\ \text{Luft}}\ [\text{R}]$

entsprechend der Ionisationsenergie der getroffenen Luftmoleküle im betrachteten Volumen.

Ersetzt man in diesem Volumen Luft durch Weichteilgewebe (z. B. Muskelgewebe), so ändert sich die absorbierte Energiedosis nach /16/ gemäß

(2.11) $$D_{E\ Muskel} / D_{E\ Luft} =$$

$$= (K/\rho)_{Muskel} / (K/\rho)_{Luft}$$

Für 300 keV-Photonenstrahlung (Ir-192) beträgt dieses Verhältnis 1,11. Dabei ist $(K/\rho)$ der Massentransferkoeffizient, dessen Größe energieabhängig ist.

Die Dosis gemäß Gleichung (2.4) gilt für eine vollständige Quellenbewegung mit konstanter Geschwindigkeit in der Zeit T. Es können in dieser Zeit aber auch viele Oszillationen erfolgen. Für unsere Nominaldosis, ausgedrückt als Energiedosis im Darmgewebe ergibt sich nun

(2.12) $$D_{0,E\ Muskel}(L,a)\ [rad] =$$

$$= D_{0,J\ Luft}(L,a)\ [R] \cdot (D_{E\ Luft}\ [rad] / D_{J\ Luft}\ [R]) \cdot (D_{E\ Muskel} / D_{E\ Luft}) \cdot \exp(-\mu d) =$$

$$= (T\ K\ M/(L\ a)) \cdot 2\ \mathrm{arctg}((L/2)/a))\ [R] \cdot 0{,}93 \cdot 0{,}877\ [rad]/[R] \cdot 1{,}11 =$$

$$= T \cdot M \cdot 1/f(L,a)\ [rad]$$

Für konstantes a = 3,225 mm ist f nur noch von L abhängig:

$$f(L,a) = f(L)$$

Die Dosisleistungskonstante für Ir-192 beträgt nach Wachsmann und Drexler /47/ umgerechnet

$$K = 8{,}5 \cdot 10^3\ [R\ mm^2/(Ci\ min)].$$

Die Aktivität M der gekapselten Quelle ist für das jeweilige Datum der Abklingtabelle des Herstellers (Firma Amersham-Buchler, Braunschweig) zu entnehmen.

Aus Gleichung (2.12) folgt unmittelbar, daß die erforderliche Bestrahlungszeit T zur Erzielung einer bestimmten Nominaldosis D zu dieser proportional und reziprok proportional zur Aktivität M der Quelle ist:

(2.13) $T[min] = f(L)[Ci\ min/rad] \cdot D[rad] / M[Ci]$

Die Proportionalitätsfaktoren f(L) für die verschiedenen Quellenbewegungs-Amplituden gehen ebenfalls direkt aus Gleichung (2.12) hervor. Nach Koeffizientenvergleich und expliziter Berechnung ergeben sich für die verschiedenen Quellenweg-Längen L die in Tabelle 2.3-3 angeführten Werte für f(L).

Tabelle 2.3-3: Errechnete Proportionalitätsfaktoren f(L) zwischen Bestrahlungszeit und Nominaldosis für die verwendeten Bewegungsamplituden der Quelle.

| L [mm] | 0 | 10 | 22,5 | 35 | 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| $f(L) \cdot 10^3$ [min Ci/rad] | 1,371 | 2,130 | 3,702 | 5,357 | 7,367 |

Es bietet sich an, mit Hilfe der Gleichung 2.4 Anhaltswerte für die maximale Dosisbelastung wichtiger Organe der Ratte bei der intracavitären Bestrahlung

des Enddarms zu berechnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.3-4 aufgeführt. Die Angaben erfolgen in Prozent der Nominaldosis für eine Quellenweglänge von 50 mm, bei welcher die größte Belastung anderer Organe zu erwarten ist. Die der Berechnung zugrundegelegten Abmessungen wurden vom offenen Bauchsitus einer getöteten Ratte abgenommen.

Tabelle 2.3-4: Rechnerisch abgeschätzte Dosisbelastung wichtiger Organe der Ratte bei der intracavitären Teilbestrahlung des Colon descendens bei Quellenweglänge 50 mm, angegeben in Prozent der Nominaldosis.

| | |
|---|---|
| Duodenum | 34 - 60 % |
| Leber | 4 % |
| Niere rechts | 14 % |
| Niere links | 7 % |
| Ureteren | 9 - 42 % |
| Harnblase | 8 % |
| Rückenmark (caudal) | 20 % |
| Haut (Bauch, median) | 50 % |

2.3.3.2. Radiochromic-Film-Dosimetrie

Die Realität bei der Darmbestrahlung weicht durch folgende Umstände, die z. T. bereits erwähnt wurden, vom Idealzustand ab: Die Quelle ist keine Punktquelle, sondern hat endliche Dimensionen. Damit die Quellen-

kapsel im Applikator bewegt werden kann, muß sie dort Spiel haben, wodurch Applikatorachse und Quellenmittelpunkt in der Regel voneinander abweichen. Der aktive Ir-192-Zylinder kann durch Fertigungstoleranzen etwas exzentrisch gekapselt sein. Mechanisches Spiel im Antrieb des Stahlseilzugs, Reibungseinflüsse in Führungsrohr und Applikator, sowie Ungenauigkeiten der Kurvenscheiben führen zu Abweichungen von der linearen Ort-Zeit-Beziehung der Quellenbewegung. Schließlich ist auch noch das Auftreten von Streustrahlung aus den mitbestrahlten Volumina zu berücksichtigen. Alle diese Gegebenheiten bewirken, daß die reelle Dosisverteilung in der bestrahlten Darmwand sowohl in longitudinaler, als auch in zirkulärer Richtung von der idealen, berechneten Dosisverteilung abweicht.

Um die relative Dosisverteilung im intracavitär zu bestrahlenden Colon-Abschnitt der Ratte zu messen, liegt die Idee nahe, ein Dosimeter zu verwenden, das sich in eine ähnliche geometrische Form wie dieser Darmabschnitt bringen läßt, nämlich eine Folie, die um den Applikator gewickelt wird. Normales photographisches Filmmaterial, wie es für dosimetrische Zwecke zur Verfügung steht, hat allerdings für unseren Fall den Nachteil, daß es zu steif ist, um sich eng um den dünnen Applikator wickeln zu lassen, die Strahlenempfindlichkeit ist für hohe Quellenaktivitäten zu groß, die Nachbehandlung (Entwicklung) ist verhältnismäßig umständlich. Es existiert jedoch ein andersartiges, folienförmiges Material zur Dosimetrie, nämlich sog. Radiochromic Film, wie ihn die Firma Far West Technology, USA, herstellt. Es handelt sich bei der von uns verwendeten Ausführung um eine 0,05 mm dicke Nylonfolie, der die Vorstufe eines Aminotriphenylmethan-Farb-

stoffes eingelagert ist, welche sich bei Einwirkung ionisierender Strahlung in den eigentlichen, blauen Farbstoff umwandelt. Dieser hat bei 600 nm Wellenlänge ein Absorptionsmaximum und kann unter Verwendung entsprechenden monochromatischen Lichts photometriert bzw. densitometriert werden. Die Folie ist sehr flexibel, läßt sich also gut um den Applikator wickeln und hat folgende, vom Hersteller zugesicherte Eigenschaften: Lineare Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis und Zunahme der optischen Dichte; Unabhängigkeit von der Dosisrate, weit über den bei uns vorkommenden Bereich hinaus; geringer Schwund der Verfärbung nach Bestrahlung. Ungünstig ist die UV-Empfindlichkeit und die Notwendigkeit der Verwendung hoher Bestrahlungsdosen von über 100 Gy. Ferner ist Nylon hygroskopisch, die Verfärbung bei Bestrahlung ist möglicherweise vom Feuchtigkeitsgehalt abhängig. Insgesamt betrachtet ergibt sich damit jedoch die Möglichkeit einer guten relativen Dosimetrie in einem Volumen, wie sie eine mittlere Schicht unseres Rattendarms darstellt. Ausführlichere Angaben über Radiochromic-Film finden sich im Hersteller-Prospekt /9/.

Zur praktischen Durchführung der Dosimetrie wurde der Applikator in seinem vorderen Bereich mit zwei Lagen von jeweils 0,1 mm dicken und 15 mm breiten Streifen von Parafilm$^{R}$ in gegenläufigen Spiralen lückenlos und gleichmäßig umwickelt. Dieses sehr schmiegsame, aus weichem Kunststoff bestehende Folienmaterial sollte die innersten Darmwandschichten simulieren. Auf den in dieser Weise beschichteten Applikator wurde nun ein exakt rechteckig zugeschnittenes Stück Radiochromic-Film gewickelt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Schnittkanten genau parallel bzw. senkrecht zur Appli-

katorachse verliefen, der Wicklungsbeginn an einer definierten Stelle des Applikatorumfangs zu liegen kam, und die Folie auch wirklich dicht dem beschichteten Applikator anlag. Dieser Arbeitsvorgang wurde in einer Dunkelkammer bei Rotlicht vorgenommen. Nach weiterer Umhüllung des Applikators mit einer lichtundurchlässigen Plastikfolie wurde damit eine getötete Ratte unter genau den sonstigen Versuchsbedingungen bestrahlt, um Streustrahlung bei der Dosimetrie mitzuerfassen. Die rechnerische Nominaldosis betrug hierfür etwa 1000 Gy. Die Mantellinie des Applikators, die mit der Folienschnittkante des Wicklungsanfangs zusammenfiel, wies dabei nach ventral, um später die Orientierung während der Bestrahlung identifizieren zu können. Zur Auswertung stand ein Densitometer der Firma Joyce, Loebl & Co., Modell MK III C zur Verfügung, für monochromatisches Licht von etwa 600 nm Wellenlänge sorgten dabei Interferenzfilter. Das Densitometrieren jeder bestrahlten Folie erfolgte viermal im Bereich der ersten Wicklung parallel zur Schnittkante, die in Längsrichtung des Applikators angeordnet war, jeweils im Abstand von 1/4 des Applikatorumfangs, was den axialen Dosisverlauf wiedergab und senkrecht hierzu dreimal, nämlich in der Mitte zwischen den halbmaximalen Punkten der Densitometerkurve und beidseits davon, jeweils im Abstand von 1/4 der Quellenbewegungs-Amplitude, was die Dosisverteilung in zirkulärer Richtung und damit die Exzentrizität der Quelle im Applikator aufzeigte. Bei der Densitometrie, die wiederum bei Rotlicht erfolgte, wurde stets beidseits der bestrahlten Folie ein Stück unbestrahlter Folie der selben Charge gelegt. Dies lieferte ein Bezugsniveau, von dem aus gemessen der Densitometerausschlag, welcher der optischen Dichte proportional ist, ein direktes Maß für

die lokal absorbierte Dosis darstellt. Densitometerkurven für jede unserer Bewegungsamplituden, und damit die relativen Dosisverläufe, sind in den Abbildungen 2.3-8 wiedergegeben. Die longitudinalen Kurven zeigen Glockenform, die größte Flankensteilheit liegt zwischen 8% und 16% des Maximalwerts pro Millimeter. Aus den zirkulären Kurven läßt sich ersehen, daß im Mittelpunkt der Quellenbewegung die Abweichung der örtlichen Dosis vom Mittelwert in zirkulärer Richtung unter 12% gehalten werden konnte, was die theoretischen Erwartungen nicht wesentlich übersteigt.

Die Verwendung des Radiochromic-Films für die absolute Dosimetrie stellt zwar keine Präzisionsmethode dar, da jedoch grundsätzlich keine bessere Möglichkeit für unser Bestrahlungsvolumen besteht, wurden die bestrahlten Folien auch unter diesem Gesichtspunkt ausgewertet. Zur Kalibrierung wurden Folienstücke der gleichen Charge von ca 15 x 15 mm mittels einer "Eldorado"-Cobalt-Bestrahlungsanlage bestrahlt. Die Dosisleistung am genau festgelegten Bestrahlungsort war vorher mit einem Ionisationsdosimeter ausgemessen worden (Abteilung für angewandte Physik der GSF). Die Folienstücke wurden senkrecht zum Zentralstrahl angeordnet, jeweils zwischen zwei 3 mm dicken Plexiglasscheiben, die für Sekundärelektronen-Gleichgewicht sorgten. Die Kalibrierdosen lagen im Bereich zwischen 400 und 1800 Gy. Die Folienstücke wurden wiederum zusammen mit unbestrahlten Referenzfolien densitometriert (Abbildung 2.3-9), und nach Auftragung der optischen Dichten gegen die zugehörigen Strahlendosen in einem rechtwinkligen Koordinatensystem wurde eine Eichgerade erstellt (Abbildung 2.3-10). Die Abweichung der einzelnen Kalibrierpunkte von dieser Geraden liegt bei ca. +/- 5%.

Insgesamt ist für unsere absolute Dosimetrie mittels Radiochromic Film eine Genauigkeit von etwa 10% - 15% anzunehmen.

Mit den Ergebnissen der absoluten Folien-Dosimetrie waren nun den oben berechneten Nominaldosen gemessene gegenüberzustellen. Diese wurden folgendermaßen festgelegt: Für jedes der vier erwähnten, am Applikatorumfang um 90° versetzten, axialen Dosisprofile wurde der Dosismittelwert zwischen den Viertelpunkten der Quellenbewegung bestimmt (der Densitometerausschlag am Bewegungsmittelpunkt allein schwankt zu stark). Aus diesen vier Längsmittelwert-Dosen wurde ein zweites Mal der Mittelwert gebildet, was also der mittleren zirkulären Dosis im erwähnten Bewegungsbereich der Quelle

---

Abbildung 2.3-8: Dosimetrie mit Radiochromic-Film: Densitometer-Kurven. Die rechteckigen Folienstücke wurden um den Applikator gewickelt und in einer getöteten Ratte in situ bestrahlt. Gezeigt wird der dem Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionale Verlauf der optischen Dichte der bestrahlten Folie, $\triangle$ O.D., zum einen in Richtung der Quellenbewegung x, seitliche Mantellinie während der Bestrahlung, und zum andern in der dazu senkrechten (zirkulären) Richtung u im Mittelpunkt der Quellenbewegungsamplitude. Die Grundlinie der optischen Dichte wurde durch unbestrahlte Folienstücke festgelegt. Zur absoluten Dosimetrie wurde die mittlere Dosis in Längsrichtung zwischen den Viertelpunkten der Quellenbewegung graphisch bestimmt und dieser Wert von vier jeweils um 1/4 des Applikatorumfangs (= 90°) versetzten Mantellinien nochmals gemittelt.

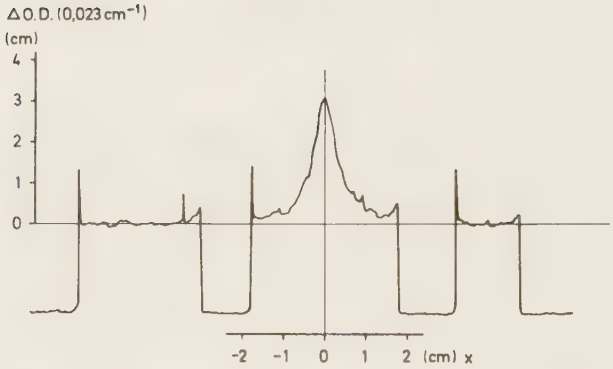


Abbildung 2.3-8a: Dem longitudinalen Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte bei Quellenbewegungs-Amplitude L = 0 mm.

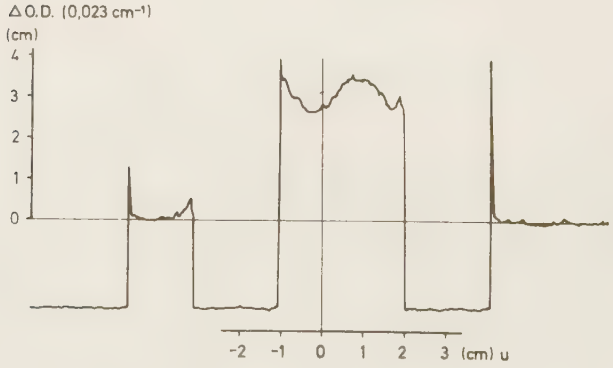


Abbildung 2.3-8b: Dem zirkulären Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte im Dosismaximum, bei Quellenbewegungs-Amplitude L = 0 mm.

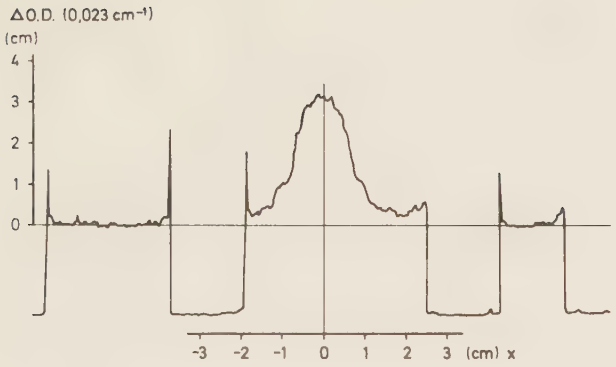


Abbildung 2.3-8c: Dem longitudinalen Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte bei Quellenbewegungs-Amplitude L = 10 mm.

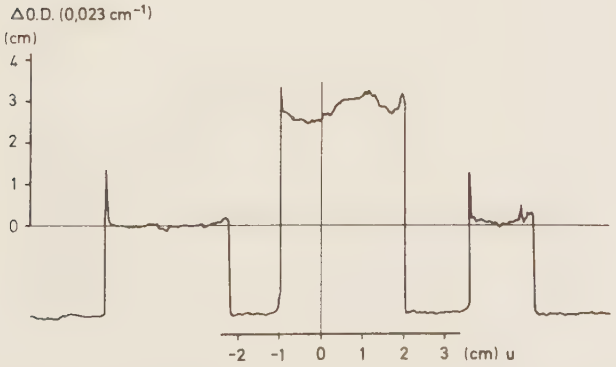


Abbildung 2.3-8d: Dem zirkulären Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte im Mittelpunkt der Quellenbewegung, bei Amplitude L = 10 mm.

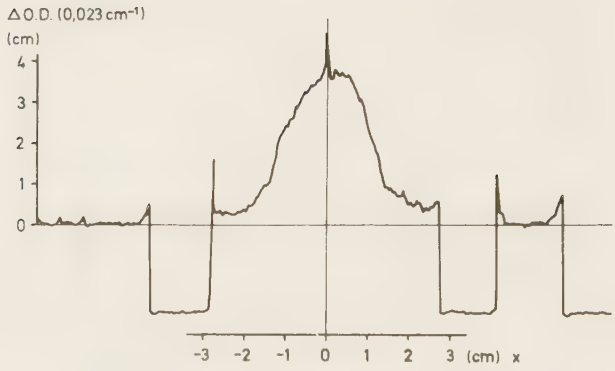


Abbildung 2.3-8e: Dem longitudinalen Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte bei Quellenbewegungs-Amplitude L = 22,5 mm.

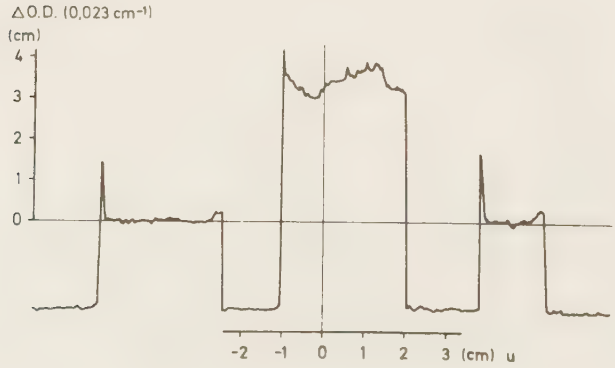


Abbildung 2.3-8f: Dem zirkulären Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte im Mittelpunkt der Quellenbewegung, bei Amplitude L = 22,5 mm.

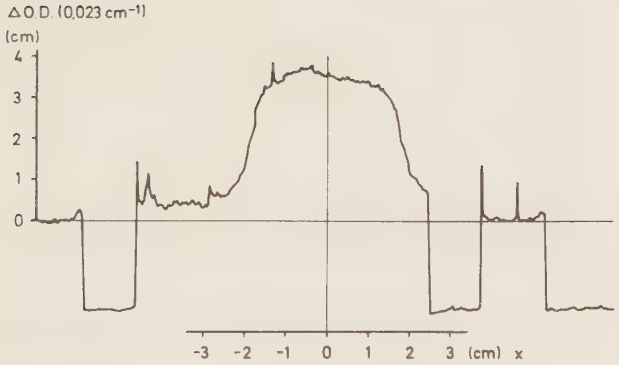


Abbildung 2.3-8g: Dem longitudinalen Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte bei Quellenbewegungs-Amplitude L = 35 mm.

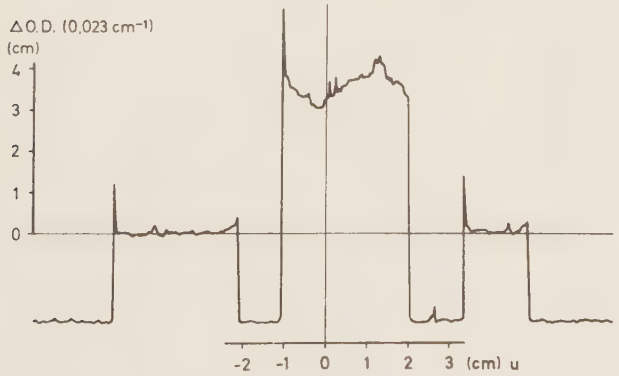


Abbildung 2.3-8h: Dem zirkulären Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte im Mittelpunkt der Quellenbewegung, bei Amplitude L = 35 mm.

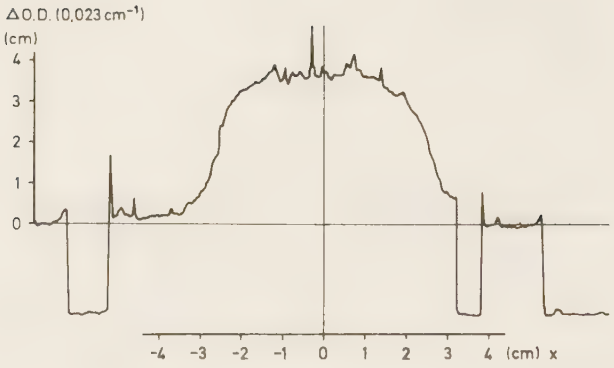


Abbildung 2.3-8i: Dem longitudinalen Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte bei Quellenbewegungs-Amplitude L = 50 mm.

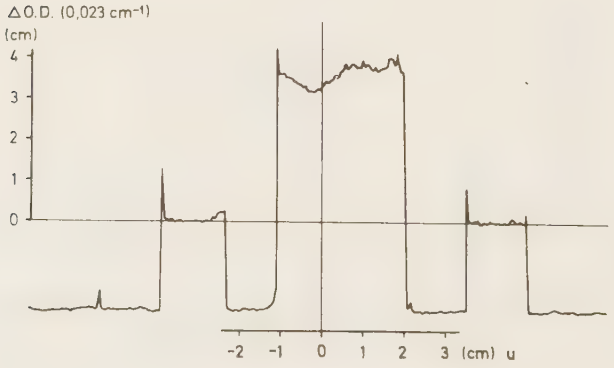


Abbildung 2.3-8j: Dem zirkulären Dosisprofil im intracavitär bestrahlten Ratten-Colon proportionaler Verlauf der optischen Dichte im Mittelpunkt der Quellenbewegung, bei Amplitude L = 50 mm.

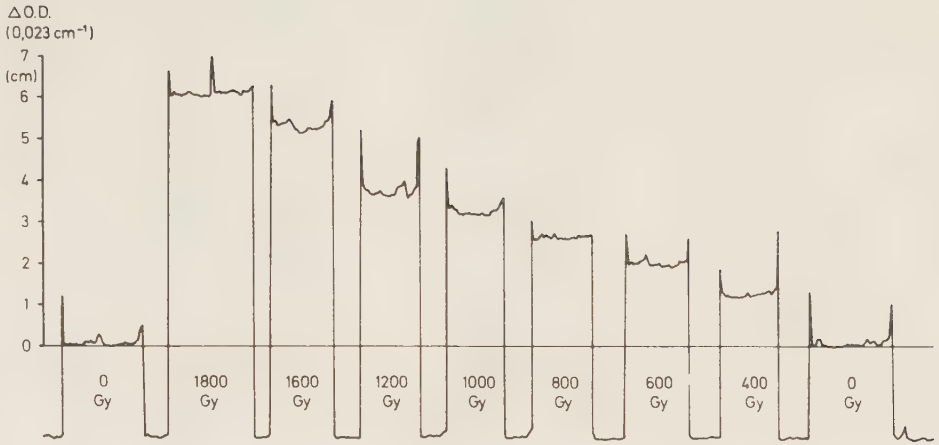


Abbildung 2.3-9: Absolute Dosimetrie mit Radiochromic-Film: Optische Dichte Δ O.D. von Folienstücken, die in einer Cobalt-60-Anlage mit verschiedenen Dosen bestrahlt wurden. Die Nullinie wird durch unbestrahlte Folien festgelegt.

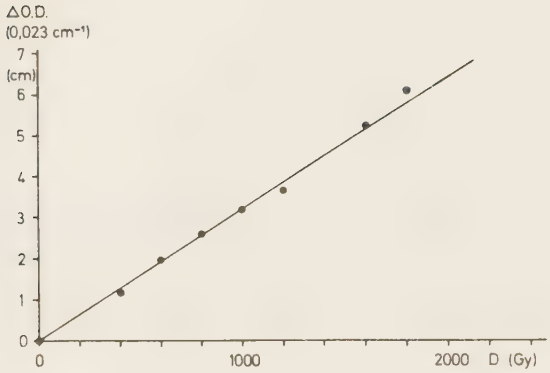


Abbildung 2.3-10: Eichkurve zur absoluten Dosimetrie mit Radiochromic-Film. Die Zuordnung der optischen Dichte △O.D. von Folienstücken, die mit Cobalt-60 bestrahlt wurden, zu den jeweiligen Strahlendosen zeigt die theoretisch erwartete lineare Beziehung zwischen diesen Größen und ermöglicht die Verwendung der Densitometerkurven in Abbildung 2.3-8a bis 2.3-8j zur absoluten Dosimetrie bei der intracavitären Bestrahlung des Ratten-Colons.

entspricht. Dies stellt unsere gemessene Nominaldosis dar. Sie bezieht sich im Gegensatz zur berechneten Nominaldosis nicht nur auf einen Punkt in der Darmwand, sondern auf denjenigen Colonabschnitt, der eine etwa konstante Dosis erhält. Die Abweichung von der berechneten Nominaldosis lag dennoch nur in einem Bereich von +/- 10%. Mit Hilfe der gemessenen Nominaldosis wurden die rechnerisch bestimmten Proportionalitätsfaktoren für die Festlegung der Bestrahlungszeit korrigiert.

Aus dem Verhältnis zwischen theoretischer und gemessener Nominaldosis ergibt sich statt des berechneten Proportionalitätsfaktors f(L) aus Tabelle 2.3-3

$$f'(L) = f(L) \cdot (D_{berechnet}/D_{gemessen})$$

In Tabelle 2.3.-5 sind die konkreten Daten für diese Neubestimmung wiedergegeben. Mit den neuen Faktoren f'(L) wurden die Bestrahlungszeiten bei unseren intracavitären Darmbestrahlungen berechnet:

(2.14) $T[min] = f'(L)[Ci\ min/rad] \cdot D[rad] / M[Ci]$

Tabelle 2.3-5: Theoretische und gemessene Nominaldosis bei der absoluten Dosimetrie mit Radiochromic-Film und die danach korrigierten Proportionalitätsfaktoren f'(L) für die verwendeten Quellenweg-Längen L.

| L [mm] | 0 | 10 | 22,5 | 35 | 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| errechnete Dosis [Gy] | 1013 | 1013 | 1013 | 1013 | 1012 |
| gemessene Dosis [Gy] | 955 | 915 | 1063 | 1105 | 1103 |
| $f'(L) \cdot 10^3$ [min Ci/rad] | 1,436 | 2,328 | 3,483 | 4,848 | 6,672 |

## 2.4. Haltung der Tiere

Die Haltung der Ratten in den Versuchstierstallungen der GSF, Neuherberg, erfolgte in Kunststoffkäfigen, wobei jedem Tier eine Käfigfläche von 1 $cm^2/g$ Kör-

pergewicht mindestens zur Verfügung stand. Jede Ratte war schon bei der Vorbereitung zur Bestrahlung mit einer Ohrmarkierung gekennzeichnet worden. Die Tiere erhielten Mäuse-Ratten-Standardfutter und Trinkwasser, jeweils in freier Menge. Sie wurden nach der Bestrahlung werktags täglich im Käfig inspiziert bezüglich Veränderungen des Aussehns, wie Körperform und Fell und bezüglich des Verhaltens, wie Bewegung und Reaktion auf Geräusche. Einmal wöchentlich wurde jedes Tier aus dem Käfig genommen, von allen Seiten inspiziert und das Abdomen palpiert. Die Tiere gewöhnten sich an diese Prozedur recht rasch. Bei abnormem Befund wurde das betreffende Tier zunächst täglich genau kontrolliert.

## 2.5. Histologische Methoden

Ursprünglich wurden im Rahmen unserer Experimente vom Abschnitt des Ratten-Colons, der nach dem externen Verfahren bestrahlt worden war, ohne systematischen Zusammenhang mit der Beobachtungsdauer nach Bestrahlung, histologische Präparate angefertigt, wobei der Darm senkrecht zur Längsachse geschnitten wurde, so daß man ringförmige Proben erhielt. Dabei konnten eventuelle histologische Veränderungen in Längsrichtung bestenfalls diskontinuierlich erfaßt werden, wenn vom selben Darmabschnitt mehrere Schnitte in bestimmten Abständen zueinander gefertigt wurden. Auffällig war im Vergleich zum unbehandelten Colon die starke Verbreiterung der Submucosa durch van-Gieson-rote Fasern (Kollagen), was als Zeichen einer Strahlenfibrose gewertet wurde. Gefäßveränderungen und die in der Sub-

mucosa erkennbaren Schleimhautinseln und -zysten (Colitis cystica profunda) waren als wesentliche Bestrahlungsfolge zu erkennen.

Von der Pathogenese des Darmverschlusses ergab sich damit folgende Vorstellung: Der Darm wird durch die Strahlenfibrose der Submucosa zu einem starren Rohr, das keine Faecesballen mehr hindurchtreten läßt. Ein kompletter Verschluß des Darmlumens ist dazu nicht erforderlich, ein solcher wurde auch niemals beobachtet. Diese Erklärung war jedoch aus folgenden Gründen nicht sehr befriedigend: Zum einen fand sich öfter ein Darmverschluß, ohne daß sich eine besonders starke Verdikkung der Submucosa durch Bindegewebe nachweisen ließ, zum anderen gab es histologische Befunde von Ratten, die nicht durch Darmverschluß zu Tode gekommen waren, bei denen jedoch eine deutliche Fibrosierung der Submucosa im bestrahlten Darmabschnitt vorlag.

Um zum einen die pathomorphologischen Veränderungen, die nach Bestrahlung des Ratten-Colons auftreten, systematisch in Abhängigkeit von Beobachtungszeit und Strahlendosis zu erfassen, zum anderen daraus eine genauere Vorstellung von der Pathogenese des Darmverschlußgeschehens und auch von der Vergleichbarkeit mit den Verhältnissen beim Menschen zu gewinnen, wurde die nachfolgend beschriebene Versuchsreihe durchgeführt.

Es wurde das distale Colon descendens weiblicher Wistar-Ratten nach dem externen Verfahren bestrahlt, mit Einzeitdosen von 14, 19 und 24 Gy, entsprechend Darmverschlußraten von 0%, ca. 40% und ca. 90%. Die Tiere wurden dann (soweit möglich) in vorher festgelegten

Zeitabständen getötet. Diese waren 2, 6, 9, 12, 16, 21 Tage, dann alle 7 Tage bis zum 56. Tag und schließlich alle 28 Tage bis etwa zum 200. Tag. Pro Dosisgruppe und Tag waren je zwei Ratten vorgesehen. Tiere mit Darmverschlußsymptomatik wurden gegebenenfalls vorzeitig getötet. Bei der Sektion wurde der distale Enddarm ventral in Längsrichtung eröffnet. Der bestrahlte Abschnitt samt unbestrahlten Randanteilen wurde entnommen, auf einem Korkbrettchen aufgespannt, in der Regel in einer Fixierlösung aus Eisessig und Aethanol im Verhältnis 1:3 für 24 Stunden bei 4° C fixiert und in Aethanol (70%) konserviert. Ausnahmsweise wurde auch in Formalin (4%) fixiert und konserviert. Die flach ausgebreiteten, etwa rechteckigen Darmstücke wurden in Längsrichtung durchtrennt und die Einbettung in Paraplast$^{R}$ wurde so vorgenommen, daß der dorsale, mesenteriumsnahe Teil des Darms histologisch dargestellt wurde. In der Regel wurden von den recht langen Präparaten zwei Teilabschnitte eingebettet. Von jeder Darmprobe wurden Schnittpräparate in Hämatoxylin-Eosin-Färbung und in Elastica-van-Gieson-Färbung angefertigt.

Der Vorteil dieser Längsschnitt-Technik ist, daß die bestrahlungsbedingten Veränderungen kontinuierlich in Längsrichtung des Darms zu verfolgen sind, und auch die Übergänge in die unbestrahlten Nachbargebiete betrachtet werden können.

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1. Klinik der Strahlenreaktion

Nach Teilbestrahlung des Ratten-Colons mit niedrigen Einzeldosen bis 15 Gy wurden keine wesentlichen Veränderungen bei den Tieren beobachtet. Nach Dosen ab 17,5 Gy war folgender Verlauf möglich, wobei die Wahrscheinlichkeit dafür, wie weiter unten noch ausführlich beschrieben, mit steigender Dosis zunahm: Nach symptomfreiem Intervall tritt ca. 7 Tage nach der Bestrahlung Diarrhoe auf, etwa weitere 7 Tage anhaltend, mit Schleimabgang und manchmal auch geringfügiger Blutung aus dem Darmausgang. Ohne sichtbare Blutung war stichprobenweise jedoch auch mittels Haemoccult$^{R}$-Test kein Blut in den Faeces nachzuweisen. Nach früheren Beobachtungen von Hubmann /26/ soll dies jedoch mittels Benzidin-Probe in diesem Zeitraum möglich sein. Nach Ablauf dieser Phase der Diarrhoe, die als Zeichen der akuten Reaktion der Darmschleimhaut auf Bestrahlung zu werten ist, folgt ein unterschiedlich langes Intervall, bei höheren Dosen über 25 Gy im Bereich von ca. 20 Tagen, bei niedrigeren Dosen von ca. 50 Tagen und auch noch weit darüber, in denen die Ratten völlig unauffällig sind. Nach dieser weiteren Latenzzeit kann dann folgende klinische Symptomatik auftreten: Bei der Palpation des Abdomens fällt zunächst auf, daß das leere Colon descendens als weicher Strang fühlbar wird. Innerhalb einer Woche kommt es dann zu einem Stau von Faecesballen, die zunächst noch voneinander abgrenzbar sind, später jedoch eine einheitliche, zusammenhängende Kotsäule bilden, die das Colon descendens in seiner ganzen Länge als kleinfingerdik-

kes und festes, walzenförmiges Gebilde tastbar macht, das caudal kurz vor dem Beckenring endet.

Bei zwei Ratten wurde zu Beginn dieses Stadiums ein Colon-Kontrasteinlauf gemacht, um einen Eindruck von

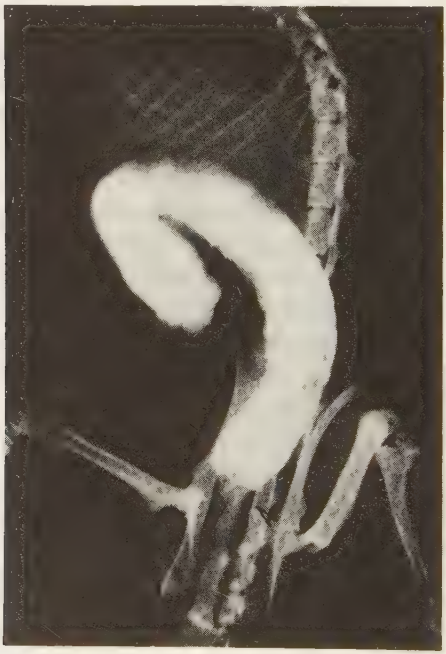

Abbildung 3.1-1: Colon-Kontrasteinlauf bei einer Ratte mit beginnender Darmverschluß-Symptomatik nach Teilbestrahlung des Colon descendens. Im Bereich des Bestrahlungsfeldes stellt sich eine konstante trichterförmige Stenosierung dieses Darmabschnitts dar (→).

der Gestalt der Stenosestelle in vivo zu gewinnen. Dazu wurde das Colon mittels mehrerer Mikroklist$^{R}$-Einläufe gründlich entleert und dann mit Micropaque$^{R}$ und Luft gefüllt. Eine der anschließend gefertigten Röntgenaufnahmen wird in Abbildung 3.1-1 wiedergegeben. Sie zeigt eine trichterförmige Stenosestelle innerhalb des Bestrahlungsfelds.

Bei Vorliegen eines solchen Befunds beginnen die Tiere bald apathisch zu werden, das Fell sträubt sich, das Abdomen imponiert bei der Inspektion als riesig aufgetrieben, die Colonschlingen sind von außen deutlich erkennbar (Abbildung 3.1-2). Aus dem Darmausgang kann in geringen Mengen breiiger, sekundär erweichter Kot austreten. Die Tiere wurden bei Vorliegen dieses Zustands in Ätherdampf abgetötet und seziert.

## 3.2. Sektionsbefund

Jedes bestrahlte und im Lauf der Beobachtungszeit gestorbene bzw. bei Darmverschluß-Symptomatik getötete Tier wurde seziert und der Sektionsbefund in einem Protokollblatt festgehalten. Dieses enthält außerdem einen Vermerk über den Behandlungsmodus, die Zeit nach Bestrahlung und eine kurze Anamnese.

Der typische Sektionsbefund bei Darmverschluß ist in Abbildung 3.2-1 gezeigt. Dominierend im eröffneten Abdomen ist das riesig aufgetriebene Colon. Der Caecumbereich kann einen Durchmesser von über 20 mm aufweisen, wohingegen sonst das gefüllte Ratten-Caecum einen Durchmesser von etwa 10 mm hat. Die Stauung des Colons setzt sich nach proximal häufig ins distale Ileum

fort, welches dann bis etwa 6 mm dick wird. Der Inhalt hier und im proximalen Colon ist weich, breiig, die Konsistenz nimmt in der Regel nach distal hin zu. Das gesamte Colon descendens, dessen Durchmesser im Leerzustand 3 mm, bei Füllung mit normalen Faeces bis 8 mm beträgt, ist mit einer harten Kotsäule von bis zu 12 mm Durchmesser gefüllt, einzelne Kotballen sind hier nicht mehr abgrenzbar. Die Kotsäule endet distal abrupt dort, wo das Bestrahlungsfeld war. Dies ist ungefähr die Stelle, an der das Colon ins kleine Becken eintritt. An der Stenosestelle ist die Colonwand weißlich undurchsichtig, im Gegensatz zum gestauten Bereich, wo sie fast transparent erscheint. Im Stenose-

Abbildung 3.1-2: Ratte mit ausgeprägtem Darmverschluß nach Teilbestrahlung des Colon descendens. Die mächtig aufgetriebenen Colonschlingen im Abdomen sind schon bei der Inspektion erkennbar. Daneben zum Vergleich eine unbehandelte Ratte.

bereich sind auch meistens gallertige, graue Auflagerungen auf der Darmserosa zu finden, und diese ist oft im Spatium rectouterinum (Douglas) mit der Uterusserosa verklebt oder verwachsen. Die Mobilität des Colons,

Abbildung 3.2-1: Sektionsbefund bei einer Ratte mit Darmverschluß nach Teilbestrahlung des Colon descendens. Die Stenosestelle liegt im ehemaligen Bestrahlungsfeld. Das proximale Colon ist prall aufgetrieben. Das eröffnete distale Colon zeigt vor dem Stenosebereich unruhiges Faltenrelief, die Stenosestelle selbst ist durch ein querverlaufendes (zirkuläres) weißliches Band ( $\succ$ ) gekennzeichnet. Caudal davon unverändertes, längsgerichtet parallelstreifiges Schleimhautrelief.

die normalerweise tief ins kleine Becken reicht, ist dadurch dort aufgehoben. Nach Durchtrennen der Symphyse und Entfernen von Harnblase und Uterus werden Rectum und distales Colon descendens durch einen ventralen Längsschnitt eröffnet. Nach Entfernen der verdichteten Kotsäule imponiert die Schleimhaut des Bestrahlungsfelds mit unruhigem Faltenrelief, und die Stenosestelle ist markiert durch ein bis zu mehrere Millimeter breites, quer verlaufendes (zirkuläres), weißes Band. Während im Stauungsbereich die Schleimhautfalten eher verstrichen erscheinen, ist distal des Stenosebereichs das übliche Muster an gleichmäßigen Längsfalten zu sehen. Die Wand des bestrahlten Colonabschnitts ist gegenüber den unbestrahlten Bereichen meist leicht bis mäßig verdickt. Polypöse Veränderungen der Schleimhaut sind eher selten und werden hauptsächlich bei solchen Tieren beobachtet, die mehr als 150 Tage nach Bestrahlung ohne Darmverschluß an einer anderen Todesursache sterben. Als Ausnahme kommt auch Obturationsileus durch Polypen vor, die im Bestrahlungsfeld entstanden sind. Eine solche Art von Darmverschluß wird allerdings nicht als Endpunkt in unserem Sinn bewertet, wenn der Polyp mehr als 4 mm Durchmesser hat, und auch kein zirkuläres weißes Band zu sehen ist.

## 3.3. Pathologisch-histologischer Befund

### 3.3.1. Normalbefund

Ausführliche Beschreibungen des Aufbaus der Darmwand finden sich in allen Lehrbüchern der Histologie, z. B. bei Bargmann /1/. Hier sei nur eine kurze zusammenfas-

sende Beschreibung der normalen Colonwand (Abbildung 3.3-1a) gegeben:

Das Epithel der Tunica mucosa ist in Krypten angeordnet, die wie dicht gepackte Reagenzgläser nebeneinander liegen, Zotten fehlen. Die Krypten im Colon enthalten zahlreiche Becherzellen. Die Lamina propria besteht aus zartem, vorwiegend reticulärem Bindegewebe, das die Krypten umgibt. Sie enthält neben mesenchymalen Zellen und Kapillaren auch Lymphozyten und Granulozyten. Die schmale Lamina muscularis mucosae ist für das Schleimhautrelief verantwortlich. Die Submucosa darunter ist ebenfalls schmal, besteht hauptsächlich aus kollagenen und elastischen Bindegewebsfasern und enthält Blut- und Lymphgefäße und den Plexus submucosus (Meißner). Darauf folgt die Tunica muscularis (Muscularis propria) mit der Lamina circularis und dann der Lamina longitudinalis. Zwischen diesen beiden Teilschichten findet man den Plexus myentericus (Auerbach), der die Peristaltik steuert. Auf die Tunica muscularis folgt eine sehr dünne Bindegewebsschicht, die Lamina subserosa und dann das Mesothel der Tunica serosa, sofern der betrachtete Darmabschnitt intraperitoneal liegt.

Das Ratten-Colon bietet im Wandbau keine grundsätzlichen Unterschiede zum menschlichen Colon. Eine zusammenfassende Darstellung über den Gastrointestinaltrakt der Laborratte findet sich bei Hebel und Stromberg /12/.

### 3.3.2. Verlauf der Strahlenreaktion

Die wesentlichen histologischen Veränderungen der Darmwand, die sich nach Bestrahlung mit den drei erwähnten Dosen zu den verschiedenen Zeitpunkten der Abtötung der Versuchstiere ergaben, werden in tabellierter Form wiedergegeben (Tabellen 3.3-1 bis 3.3-3). Der Ablauf des Strahlenschadens nach Teilbestrahlung des Colon descendens der Ratte kann in drei Phasen eingeteilt werden, die sich überlappen. In der ersten Phase wird das zerstörte Epithel abgebaut und das Gefäßsystem zeigt Frühreaktionen. In der zweiten Phase regeneriert das Epithel und in der dritten manifestiert sich der Gefäß-Bindegewebs-Schaden.

#### 3.3.2.1 Abbauphase des Epithels

Der Untergang des Epithels verläuft bei allen drei gewählten Dosisgruppen sehr ähnlich. Bereits zwei Tage nach Bestrahlung läßt sich bei H.-E.-Färbung das Bestrahlungsfeld dadurch erkennen, daß hier bei geringer Vergrößerung das Epithel blaß ist gegenüber demjenigen im unbestrahlten Darmanteil, da die Anzahl der Zellen und damit der Kerne in den Krypten vermindert ist. Die Kryptenarchitektur ist noch erhalten. Es erscheinen jedoch viele große Zellen mit ballonierten Kernen, die mehrere, vergrößerte Nucleolen haben können. Sie finden sich vereinzelt noch bis zum 16. Tag.

Becherzellen sind z. T. noch bis zum sechsten Tag vorhanden, ihre Anzahl ist jedoch vermindert. Sie erscheinen dann erst im regeneratorischen Kryptenepithel

wieder. Manche Zellkerne zeigen tropfigen Zerfall. Mitosen sind im Bestrahlungsfeld jetzt insgesamt selten, es kommen jedoch pathologische Mitosen vor, die noch bis zum neunten Tag zu finden sind. Am sechsten Tag (Abbildung 3.3-1b) ist die Kryptenarchitektur der Mucosa nur noch mäßig gut erkennbar. Man sieht jetzt viele zystische Krypten, die flachzellig, fast endothelartig ausgekleidet sind, die aber auch noch die erwähnten ballonkernigen Zellen enthalten. In der Lamina propria sieht man reichlich Zellen mit ovalen Kernen (mesenchymale Zellen). Die zystischen Kryptenreste sind noch bis zum zwölften Tag, wenngleich dann nur noch in geringer Anzahl, zu beobachten und sind dann wegen ihrer spärlichen flachzelligen Auskleidung manchmal schwer von weitgestellten Gefäßen der Lamina propria zu unterscheiden.

Die lumenwärtige Oberfläche des bestrahlten Colonabschnitts ist zunächst noch meist von einer einschichtigen Zellage bedeckt, die jedoch recht verletzlich erscheint. Bei 14 Gy bleibt diese Epithellage während der gesamten Abräumphase meist vollständig erhalten. Hingegen ist diese Bedeckung bei 19 Gy ab dem neunten Tag sehr unvollständig, bei 24 Gy fehlt sie dann ganz. Statt dessen erscheinen an der Oberfläche Stellen mit van-Gieson-gelben Auflagerungen (Fibrin), die manchmal

---

Abbildung 3.3-1: Histologie des extern bestrahlten Ratten-Colon-Abschnitts nach verschiedenen Strahlendosen und Beobachtungszeiten.

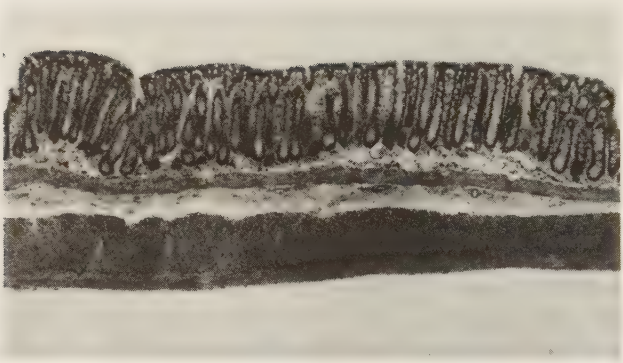

Abbildung 3.3-1a: Unbestrahltes Colon descendens der Wistar-Ratte, Normalbefund. Regelmäßige, reagenzglasartig angeordnete Krypten, schmale Submucosa. (H.-E.-Färbung, 50 x)

Abbildung 3.3-1b: 6 Tage nach Bestrahlung mit 19 Gy. Ungleichmäßig angeordnete, zystische Kryptenreste mit endothelartiger Auskleidung. Ödem der Submucosa. (H.-E.-Färbung, 25 x)

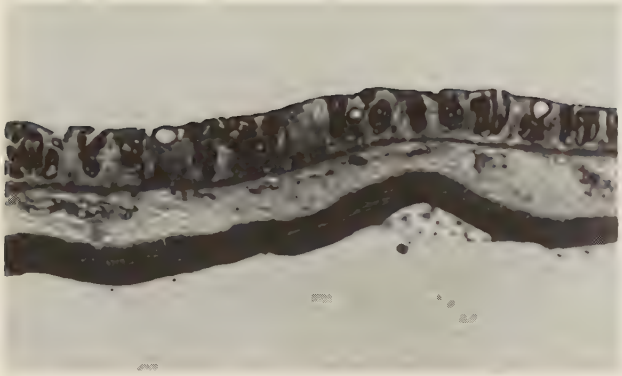

Abbildung 3.3-1c: 12 Tage nach Bestrahlung mit 14 Gy. Epithelinseln mit Kryptenformation. Mucosa von einschichtigem Epithel vollständig bedeckt. (H.-E.-Färbung, 16 x)

Abbildung 3.3-1d: 21 Tage nach Bestrahlung mit 19 Gy. Epithelregeneration am Rand des Bestrahlungsfelds, sowie einzelne regeneratorische Epithelinseln, dazwischen Erosionszonen. Beginnende Fibrose der Submucosa. Randödem der Muscularis propria (>). (H.-E.-Färbung, 8 x)

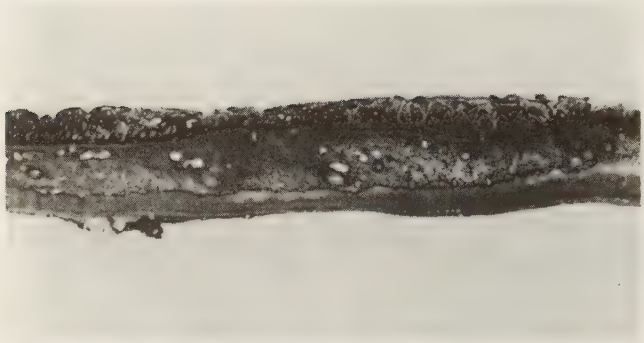

Abbildung 3.3-1e: 35 Tage nach Bestrahlung mit 19 Gy. Fibrosierte und ödematöse Zonen der Submucosa. (Elastica-van-Gieson-Färbung, 11 x)

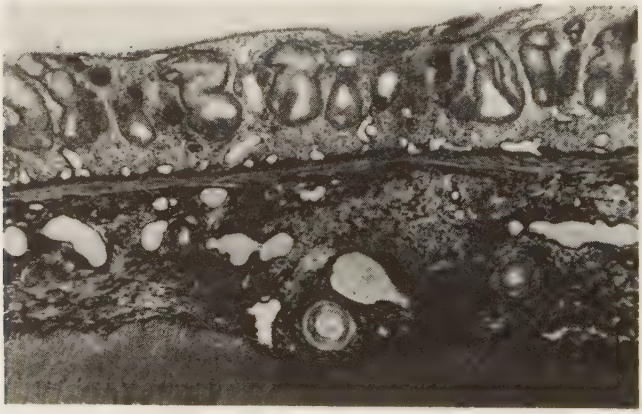

Abbildung 3.3-1f: 28 Tage nach Bestrahlung mit 19 Gy. Gefäße mit fibrinoider Verquellung (>) in der Submucosa. Perivasculär betonte Fibrose. (Elastica-van-Gieson-Färbung, 50 x)

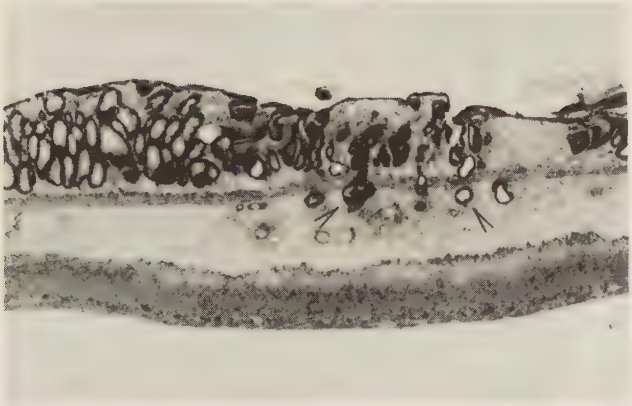

Abbildung 3.3-1g: 35 Tage nach Bestrahlung mit 19 Gy. Colitis cystica profunda. Zystische Krypten in der Submucosa (≻). (H.-E.-Färbung, 30 x)

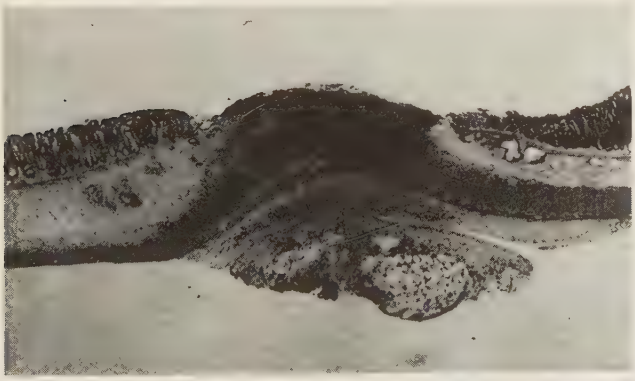

Abbildung 3.3-1h: 49 Tage nach Bestrahlung mit 24 Gy. Beginnender Darmverschluß. Ulcus im Bestrahlungsfeld, Ulcusgrund ist die Submucosa. Der Granulozytenwall der Ulcuszone ( > ) erfaßt die Muscularis propria. Reaktive Fibrose der Subserosa (≻). (H.-E.-Färbung, 12 x)

Tabelle 3.3-1: Histologische Veränderungen in einem Colon-descendens-Abschnitt von Wistar-Ratten nach Einzeitbestrahlung mit 14 Gy, in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit.

Zeichenerklärung:
* : Merkmal sehr stark ausgeprägt, + : Merkmal deutlich ausgeprägt,
o : Merkmal schwach ausgeprägt, leer : Merkmal nicht vorhanden

| Einzeldosis 14 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 2 | | 6 | | 9 | | 12 | | 16 | | 21 | | 28 | | 35 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | a | b | a | b | a | b | a | - | a | b | a | b | a | b | a | b |
| Mucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zellen mit balloniertem Kern | | + | * | * | + | o | + | o | | | | | | | | | |
| pathologische Mitosen | | o | + | + | o | | o | | | | | | | | | | |
| Kernzerfall | | + | + | o | o | o | | | | | | | | | | | |
| zystische zellarme Kryptenreste | | | | + | + | + | + | | | | | | | | | | |
| Krypten mit regeneratorischem Epithel: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - am Rand des Bestrahlungsfelds | | | | | o | o | o | o | | o | + | o | + | * | * | * | * |
| - im Bestrahlungsfeld | | | | | o | o | o | + | | + | o | + | + | * | * | * | * |
| - parallel | | | | | | | | | | | | o | o | o | o | o | o |
| - verzweigt | | | | | | + | o | * | | + | + | + | + | + | o | + | + |
| - zystisch aufgetrieben | | | | o | o | o | o | + | | + | + | + | + | + | | + | + |
| - mehrreihiges Epithel | | | | + | + | * | * | + | | + | + | + | o | o | o | o | o |
| Colitis cystica profunda | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erosionszonen | | | | | | o | | o | | | | | | | | | |

| Einzeldosis 14 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 2 a | 2 b | 6 a | 6 b | 9 a | 9 b | 12 a | 12 - | 16 a | 16 b | 21 a | 21 b | 28 a | 28 b | 35 a | 35 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ulcus in Erosionszone: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Submucosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Muscularis propria | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Subserosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibroseanteil | | | | | | | | | | | | o | o | + | o | o | + |
| Gefäße der Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - Endothelpolster | | | | | | | | | | | | | | o | | + | |
| - fibrinoide Verquellung | | | | | | | | | | | | | | o | | o | |
| - Hyalinose | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subserosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| polsterartige Fibrose in Ulcusbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Darmverschluß | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung der Tabelle 3.3-1

Zeichenerklärung:
* : Merkmal sehr stark ausgeprägt, + : Merkmal deutlich ausgeprägt,
o : Merkmal schwach ausgeprägt, leer : Merkmal nicht vorhanden

| Einzeldosis 14 Gy / Tage n. Rad. Ratte | 42 a | 42 b | 49 a | 49 b | 56 a | 56 b | 84 a | 84 b | 112 a | 112 b | 140 a | 140 b | 190 a | 190 b | 200 a | 200 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zellen mit ballonierten Kernen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pathologische Mitosen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kernzerfall | | | | | | | | | | | | | | | | |
| zystische zellarme Kryptenreste | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Krypten mit regeneratorischem Epithel: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - am Rand des Bestrahlungsfelds | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| - im Bestrahlungsfeld | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| - parallel | o | o | o | o | o | o | o | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - verzweigt | + | + | o | + | o | o | o | o | o | + | o | o | o | o | o | + |
| - zystisch aufgetrieben | + | + | o | + | o | + | o | o | | o | o | o | o | + | o | o |
| - mehrreihiges Epithel | o | o | o | o | o | o | o | o | | o | | | | | | |
| Colitis cystica profunda | | | o | o | | | | | + | | | * | | * | * | |
| Erosionszonen | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Einzeldosis 14 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 42 | | 49 | | 56 | | 84 | | 112 | | 140 | | 190 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b |
| Ulcus in Erosionszone: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Submucosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Muscularis propria | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Subserosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibroseanteil | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Gefäße der Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - Endothelpolster | | + | o | + | + | o | o | | + | + | + | + | + | + | + | o | + |
| - fibrinoide Verquellung | | + | o | | + | o | | | | | | | | | | | |
| - Hyalinose | | | | | | | o | | o | o | o | + | + | + | + | o | + |
| Subserosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| polsterartige Fibrose in Ulcusbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Darmverschluß | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 3.3-2: Histologische Veränderungen in einem Colon-descendens-Abschnitt von Wistar-Ratten nach Einzeitbestrahlung mit 19 Gy, in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit.

Zeichenerklärung:
* : Merkmal sehr stark ausgeprägt, + : Merkmal deutlich ausgeprägt,
o : Merkmal schwach ausgeprägt, leer : Merkmal nicht vorhanden

| Einzeldosis 19 Gy | Tage n. Rad. | 2 | | 6 | | 9 | | 12 | | 16 | | 21 | | 28 | | 35 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ratte | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b |
| Mucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zellen mit balloniertem Kern | | * | * | + | + | o | o | | o | o | o | | | | | | |
| pathologische Mitosen | | + | + | + | o | | | | | | | | | | | | |
| Kernzerfall | | + | o | o | o | | o | | | | | | | | | | |
| zystische zellarme Kryptenreste | | o | o | * | * | + | o | o | o | | | | | | | | |
| Krypten mit regeneratorischem Epithel: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - am Rand des Bestrahlungsfelds | | | | o | o | o | o | o | + | + | o | * | * | * | * | * | * |
| - im Bestrahlungsfeld | | | | | | | o | | | + | + | + | + | * | + | * | + |
| - parallel | | | | o | | | | | | | | | | | | | |
| - verzweigt | | | | | | o | o | o | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - zystisch aufgetrieben | | | | | o | o | o | o | o | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - mehrreihiges Epithel | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Colitis cystica profunda | | | | | | | | | | | | o | o | | | o | |
| Erosionszonen | | | | | | | | | | + | o | o | o | o | + | o | o |

| Einzeldosis 19 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 2 a | 2 b | 6 a | 6 b | 9 a | 9 b | 12 a | 12 b | 16 a | 16 b | 21 a | 21 b | 28 a | 28 b | 35 a | 35 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ulcus in Erosionszone: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Submucosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Muscularis propria | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Subserosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibroseanteil | | | | | | | | o | | o | o | + | + | * | + | + | + |
| Gefäße der Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - Endothelpolster | | | | | | | | | o | o | | + | + | * | * | * | + |
| - fibrinoide Verquellung | | | | | | | | | | | | | | o | + | o | + |
| - Hyalinose | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subserosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| polsterartige Fibrose in Ulcusbereich | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Darmverschluß | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fortsetzung der Tabelle 3.3-2

Zeichenerklärung:
* : Merkmal sehr stark ausgeprägt, + : Merkmal deutlich ausgeprägt,
o : Merkmal schwach ausgeprägt, leer : Merkmal nicht vorhanden

| Einzeldosis 19 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 42 a | 42 b | 49 a | 49 b | 56 a | 56 b | 70 a | 70 - | 84 a | 84 - | 112 a | 112 b | 133 a | 133 - | 168 a | 168 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zellen mit balloniertem Kern | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pathologische Mitosen | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kernzerfall | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| zystische zellarme Kryptenreste | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Krypten mit regeneratorischem Epithel: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - am Rand des Bestrahlungsfelds | | * | * | * | * | + | * | * | | * | | * | * | * | | * | * |
| - im Bestrahlungsfeld | | * | * | o | + | | | | | * | | * | * | + | | * | + |
| - parallel | | | | | | | | | | o | | | + | | | | |
| - verzweigt | | + | + | o | + | + | + | + | | o | | + | + | + | | + | + |
| - zystisch aufgetrieben | | + | + | o | o | + | o | o | | o | | o | o | + | | + | o |
| - mehrreihiges Epithel | | o | o | + | o | o | o | o | | o | | o | o | + | | o | o |
| Colitis cystica profunda | | | o | | o | + | o | | | | | + | | | | + | + |
| Erosionszonen | | | | + | + | + | + | + | | | | o | o | + | | | o |

| Einzeldosis 19 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 42 a | 42 b | 49 a | 49 b | 56 a | 56 b | 70 a | 70 - | 84 a | 84 - | 112 a | 112 b | 133 a | 133 - | 168 a | 168 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ulcus in Erosionszone: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Submucosa | | | | | + | | + | | | | | | | | | | |
| - bis in Muscularis propria | | | | | | | + | + | | | | | | + | | | |
| - bis in Subserosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibroseanteil | | * | + | * | + | + | + | + | | o | | + | * | + | | + | + |
| Gefäße der Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - Endothelpolster | | * | + | * | + | + | + | * | | o | | + | + | + | | + | * |
| - fibrinoide Verquellung | | + | * | + | o | + | o | o | | | | | o | o | | | |
| - Hyalinose | | | | | | | | o | | | | o | + | + | | o | + |
| Subserosa: polsterartige Fibrose in Ulcusbereich | | | | | + | + | * | | | | | | | | | | |
| Darmverschluß | | | | | | | o | + | | | | | | + | | | |

Tabelle 3.3-3: Histologische Veränderungen in einem Colon-descendens-Abschnitt von Wistar-Ratten nach Einzeitbestrahlung mit 24 Gy, in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit.

Zeichenerklärung:
* : Merkmal sehr stark ausgeprägt, + : Merkmal deutlich ausgeprägt,
o : Merkmal schwach ausgeprägt, leer : Merkmal nicht vorhanden

| Einzeldosis 24 Gy | Tage n. Rad. | 2 | | 6 | | 9 | | 12 | | 16 | | 21 | | 27 | 28 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ratte | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a - | a | b |
| Mucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zellen mit balloniertem Kern | | + | * | + | + | + | + | | | | | | | | | |
| pathologische Mitosen | | o | + | + | + | | | | | | | | | | | |
| Kernzerfall | | + | o | + | o | o | + | | | | | | | | | |
| zystische zellarme Kryptenreste | | | | + | + | + | o | | | | | | | | | |
| Krypten mit regeneratorischem Epithel: | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - am Rand des Bestrahlungsfelds | | | | o | o | o | o | o | o | o | o | + | + | * | * | * |
| - im Bestrahlungsfeld | | | | | | | | | | | | o | | | | o |
| - parallel | | | | o | o | | | | | | | | | | | |
| - verzweigt | | | | | | o | o | o | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - zystisch aufgetrieben | | | | | | o | | o | | + | + | + | + | + | + | + |
| - mehrreihiges Epithel | | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Colitis cystica profunda | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erosionszonen | | | | | | * | * | * | * | * | * | + | + | + | * | + |

| Einzeldosis 24 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 2 a | 2 b | 6 a | 6 b | 9 a | 9 b | 12 a | 12 b | 16 a | 16 b | 21 a | 21 b | 27 a | 27 - | 28 a | 28 b |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ulcus in Erosionszone: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Submucosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Muscularis propria | | | | | | | | | | | | | + | + | | | |
| - bis in Subserosa | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibroseanteil | | | | | | | | | | o | o | + | o | + | | o | o |
| Gefäße der Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - Endothelpolster | | | | | | | | | | + | o | o | o | o | | + | + |
| - fibrinoide Verquellung | | | | | | | | | | | | | o | o | | o | o |
| - Hyalinose | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subserosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| polsterartige Fibrose in Ulcusbereich | | | | | | | | | | | | | o | o | | | |
| Darmverschluß | | | | | | | | | | | | | + | + | | | |

Fortsetzung der Tabelle 3.3-3

Zeichenerklärung:
* : Merkmal sehr stark ausgeprägt, + : Merkmal deutlich ausgeprägt,
o : Merkmal schwach ausgeprägt, leer : Merkmal nicht vorhanden

| Einzeldosis 24 Gy | Tage n. Rad. Ratte | 30 a | 30 b | 34 a | 34 - | 35 a | 35 b | 42 a | 42 - | 49 a | 49 b | 56 a | 56 b | 65 a | 65 - | 112 a | 112 - |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zellen mit balloniertem Kern | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| pathologische Mitosen | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kernzerfall | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| zystische zellarme Kryptenreste | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Krypten mit regeneratorischem Epithel: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - am Rand des Bestrahlungsfelds | | * | * | * | | * | * | * | | * | * | * | * | * | | * | |
| - im Bestrahlungsfeld | | | | | | | * | | | | | + | | | | * | |
| - parallel | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - verzweigt | | + | + | | | + | + | + | | + | + | + | + | + | | + | |
| - zystisch aufgetrieben | | | | + | | + | + | + | | + | + | + | | + | | o | |
| - mehrreihiges Epithel | | + | + | + | | + | + | + | | + | + | + | + | + | | o | |
| Colitis cystica profunda | | + | + | + | | | + | | | | | + | + | + | | | |
| Erosionszonen | | + | + | + | | + | | + | | + | + | o | + | + | | | |

| Einzeldosis 24 Gy | Tage n. Rad. | 30 | | 34 | | 35 | | 42 | | 49 | | 56 | | 65 | | 112 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ratte | a | b | a | - | a | b | a | - | a | b | a | b | a | - | a | - |
| Ulcus in Erosionszone: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - bis in Submucosa | | | | | | | | | | | + | | | | | | |
| - bis in Muscularis propria | | | + | o | | | | | | + | | | | + | | | |
| - bis in Subserosa | | + | | | | | | | | | | | + | | | | |
| Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fibroseanteil | | * | + | + | | + | + | + | | + | + | + | + | + | | | |
| Gefäße der Submucosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - Endothelpolster | | + | + | * | | * | + | + | | * | + | * | * | * | | * | |
| - fibrinoide Verquellung | | + | o | o | | + | o | + | | + | o | + | + | + | | o | |
| - Hyalinose | | | | | | | | | | | | | | o | | | |
| Subserosa: | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| polsterartige Fibrose in Ulcusbereich | | * | + | o | | | | | | * | + | | * | * | | | |
| Darmverschluß | | + | + | + | | | | | | + | | | + | + | | | |

von Bakterienrasen durchsetzt sind. Die Lamina propria zeigt dann weite Gefäße und vermehrt Granulozyten. Nach dem Verschwinden der zystischen Kryptenreste ab dem zwölften Tag entwickeln sich im Bestrahlungsfeld bei 19 und 24 Gy Mucosaabschnitte mit kompletter Erosion, in denen später die Lamina propria vermehrt Kapillaren und van-Gieson-rote Fasern aufweisen kann. Die Muscularis mucosae ist dabei erhalten, manchmal jedoch von Granulozyten durchsetzt, die sich sowohl in der Lamina propria, als auch in der Submucosa zonenweise vermehrt angehäuft finden. Zwischen den Abschnitten mit Erosion finden sich inselartige Zonen, in denen Regenerationsvorgänge stattfinden, welche nachfolgend noch näher beschrieben werden. Erosionen bilden sich bei 14 Gy fast nie, da hier, abgesehen vom stets erhaltenen einschichtigen Oberflächenepithel, bereits vor dem Kollaps aller zerstörten Krypten sich solche mit regeneratorischem Epithel in genügender Anzahl finden.

Während die Submucosa am zweiten Tag nach Bestrahlung noch schmal war, ist sie am sechsten Tag bereits deutlich verbreitert, die Bindegewebsfasern (van-Gieson-rot) sind unregelmäßig auseinandergedrängt durch Einlagerung von van-Gieson-gelbem, feingekörntem Material (Ödem). Die Gefäße sind weit, ihr Wandaufbau jedoch noch nicht sichtbar verändert. Es gibt Lymphgefäße, die zystisch erweitert sind. Diese Veränderungen der Submucosa sind, im Gegensatz zur Alteration der Mucosa, nicht auf das Bestrahlungsfeld beschränkt, sondern erstrecken sich weit über dessen Grenzen hinweg in den unbestrahlten Darmanteil. Schon ab dem neunten Tag kann die Muscularis propria in ihrem an die Submucosa angrenzenden Bereich der Lamina circularis ödematös

aufgelockert sein. Dieses Ödem ist relativ scharf auf das Bestrahlungsfeld begrenzt. Subserosa und Serosa sind während der ersten Phase des Geschehens nach Bestrahlung in der Regel unverändert.

3.3.2.2 Regenerationsphase des Epithels

Die Zeichen des Epithelabbaus in der Mucosa, wie zystische Kryptenreste, große Zellen mit ballonierten Kernen u. a. m., halten bis etwa zum zwölften Tag nach Bestrahlung an. Bereits am sechsten Tag nach Bestrahlung beginnt jedoch die Epithelregeneration sichtbar zu werden, am deutlichsten ausgeprägt bei 14 Gy. Bei allen drei untersuchten Dosisgruppen ist zu diesem Zeitpunkt Regeneration an den Grenzen des Bestrahlungsfelds zu finden, es entstehen dort unregelmäßige, zystisch-plumpe, gefingerte Krypten in geringer Anzahl. Bei 14 Gy entwickeln sich auch innerhalb des Bestrahlungsfelds in der Tiefe der Lamina propria Epithelinseln, die besonders in der H.-E.-Färbung auffällig hervortreten (Abbildung 3.3-1c). Kryptenformation ist deutlich zu erkennen, jedoch nicht in paralleler, reagenzgläser-artiger Anordnung, sondern gefingert, fast sternförmig. Diese Krypten fallen auch durch ihren Reichtum an Mitosen auf. Becherzellen kommen hier anfangs nur spärlich vor. Zwischen den einzelnen Inseln wird die Oberfläche, wie erwähnt, nur von einschichtigem Epithel bedeckt. Die Vergrößerung der Inseln erfolgt jedoch rasch, und bereits am 21. Tag zeigt die Mucosa bei 14 Gy eine durchgehend wiederhergestellte Lamina epithelialis, wenngleich im Schnittpräparat das Flächenverhältnis zwischen Krypten und Lamina propria noch sehr unterschiedlich und zugunsten

letzterer ausgeprägt ist. Am neunten Tag finden sich bereits Krypten mit Becherzellen. Die meisten Krypten zeigen jedoch zunächst mehrreihiges Epithel mit aufgerichteten Zellkernen, Becherzellen sind dort selten. In der Lamina propria finden sich immer noch viele ovalkernige (mesenchymale) Zellen.

Die Epithelregeneration nach Bestrahlung mit 19 und 24 Gy verläuft etwas anders. Hier zeigen sich Epitheleinseln in der Tiefe der Lamina propria bei 19 Gy erst ab dem 16. Tag, bei 24 Gy jedoch erst ab dem 21. Tag, zunächst noch sehr spärlich und auf kurze Zonen beschränkt. Im Lauf der folgenden Zeit bilden sich dann in der Regel nur eine oder zwei größere Inseln mit regeneratorischem Epithel, im Rest des Bestrahlungsfelds bleiben Erosionszonen bestehen (Abbildung 3.3-1d). In diesen ähnelt die Lamina propria einem Granulationsgewebe, mit mesenchymalen Zellen, vermehrt Granulozyten, vielen Kapillaren und manchmal deutlichem Auftreten von van-Gieson-roten Fasern (Kollagen). Die Oberfläche ist dort meist von einer Fibrinschicht bedeckt, es gibt jedoch auch Abschnitte, in denen die sonst freie Lamina propria von einer einschichtigen, verletzlich erscheinenden Lage kubischer Epithelzellen bedeckt ist. In den Erosionszonen, die bei 24 Gy besonders lang sind, tritt dann auch Ulzeration auf, wie sie noch nachfolgend näher beschrieben wird. Erst nach langen Beobachtungszeiten von über 100 Tagen wird nach Bestrahlung mit 19 und 24 Gy auch nahezu vollständige Epithelregeneration im Bestrahlungsfeld beobachtet, mit nur ganz kurzen Erosionszonen.

3.3.2.3 Manifestation des Gefäß-Bindegewebs-Schadens

Die Submucosa, die wie erwähnt, ab dem sechsten Tag stark verbreitert ist, zunächst nur durch Ödem, zeigt ab dem 16. Tag angedeutet Faservermehrung (van-Gieson-rot) insbesondere perivasculär (Abbildung 3.3-1e). Wenngleich diese Faservermehrung im Lauf der Zeit zunimmt, bleibt die perivasculär betonte Anordnung auch bei den längsten Beobachtungszeiten erkennbar. Ein Ödemanteil in der Submucosa besteht fast immer, nur bei längeren Beobachtungszeiten (deutlich über 100 Tage) kann gelegentlich der Fibroseanteil eindeutig überwiegen. Bei 24 Gy herrscht jedoch stets der Ödemanteil vor. Unter den Erosionszonen ist die Submucosa regional deutlich von Granulozyten infiltriert, die von der Lamina propria her auf sie überzugreifen scheinen. Im übrigen sieht man in der Submucosa hin und wieder Fibroblasten mit zipfeligen Zytoplasmaausläufern, die unmittelbar von van-Gieson-roten Fasern begleitet werden. Es kommen jedoch auch gefäß- und zellarme Zonen vor, die mit kapillarreichen Abschnitten abwechseln. Außer bei 14 Gy ist die starke Verbreiterung der Submucosa zumeist über den ganzen Beobachtungszeitraum die Regel.

Die Gefäße der Submucosa zeigen Veränderungen mit charakteristischem Zeitverlauf. Bereits nach zwölf Tagen kann man insbesondere bei 19 und 24 Gy Endothelzellen mit runden Kernen beobachten. Intimaverdickung beobachtet man bei 24 Gy ab dem 16. Tag, bei 19 Gy ab dem 21.Tag, bei 14 Gy jedoch erst ab dem 35. Tag. Dabei ist hauptsächlich der Abstand zwischen Endothelzellen und Elastica interna vergrößert. Fibrinoide Verquellung der Gefäßwände sieht man bei 24 Gy frühestens ab

dem 21. Tag, zunächst nur sehr selten, später häufig; bei 14 und 19 Gy trifft man auf diesen Befund ab dem 28. Tag (Abbildung 3.3-1f). Dabei sieht man in der Elastica-van-Gieson-Färbung homogene, gelbe Sektoren der Gefäßwände, in denen die Kerne von Mediazellen fehlen. Die Elastica interna ist manchmal unterbrochen. Etwa nach 60 Tagen beobachtet man auch Gefäße mit Hyalinose der Gefäßwand (van-Gieson-rote Sektoren). Thrombosierungen kleiner submucöser Gefäße finden sich im Nachbarbereich von Ulzerationen, sonst nur selten. Subserosa und Serosa zeigen nur sporadisch Veränderungen, außer bei Ulzerationen, wo hier regelmäßig typische Alterationen entstehen, die nachfolgend noch näher beschrieben werden.

Die schon bei der Abbauphase des Epithels beschriebene Veränderung der Muscularis propria, nämlich das Ödem der Lamina circularis mit Auffaserung, oft nahezu Auflösung der an die Submucosa grenzenden Zone (vgl. Abbildung 3.3-1d), wird insbesondere bei 19 und 24 Gy zumeist über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg verfolgt, die relativ scharfe Begrenzung auf das Bestrahlungsfeld findet sich auch nach langen Beobachtungszeiten.

Von Mucosa-Epithel ausgekleidete Zysten unterhalb der Muscularis mucosae, entsprechend dem Bild einer Colitis cystica profunda (Abbildung 3.3-1g), werden bei 24 Gy ab dem 30. Tag, bei 19 Gy ab dem 21. Tag, bei 14 Gy erst nach 49 Tagen nach Bestrahlung beobachtet, dann bei 14 Gy allerdings ab 140 Tagen teils sehr massiv. Die Zysten können durch Gefäßlücken der Muscularis propria bis fast an die Serosa herantreten.

### 3.3.2.4 Pathologische Histologie des radiogenen Ulcus

Bei 19 und 24 Gy, in unserer Histologie-Serie frühestens ab dem 21. Tag, kann es innerhalb einer Zone kompletter Erosion zur Ulzeration kommen. Typischerweise zeigen diese Ulzera folgenden Bau (Abbildung 3.3-1h):

Im H.-E.-Schnitt findet sich lumenwärts strukturloses eosinrotes Material (Fibrin), das von blauen, rundlichen konfluierenden Flecken durchsetzt ist (Bakterienrasen). Die Muscularis mucosae ist verschwunden. Tiefer, wo die Submucosa anzunehmen wäre, findet sich blasses, scholliges, zellkernloses, eosinrotes Material (Nekrose). Die van-Gieson-Färbung zeigt hier rote Schollen (Hyalin), dazwischen gelbe, teils homogene, teils bröckelige Bereiche. Gefäßstrukturen sind noch erkennbar: Die Gefäßwände sind homogen van-Gieson-gelb (fibrinoide Verquellung), die Lumina sind meist völlig durch Thromben verschlossen. Soweit die Muscularis propria direkt einbezogen ist, kann sie ebenfalls einen nahezu homogenen, zellkernfreien Randbereich (Nekrose) zeigen. Granulozyten finden sich in der Nekrosezone nur spärlich, an deren Rand bilden sie dann jedoch einen Wall, der die noch erhaltenen Gewebeteile von den untergegangenen abgrenzt und diese umgreifend an der lumenwärtigen Oberfläche endet. Die Muscularis propria zeigt jedoch auch in jenem scheinbar erhaltenen, angrenzenden Bereich manchmal kleine und auch größere thrombosierte Gefäße. In unserer Untersuchungsreihe findet sich in der Umgebung der Ulcuszone kaum Granulationsgewebe, auch die Zahl der Lymphozyten ist dort gering.

Die Tiefe der Ulzeration ist unterschiedlich. Das Kriterium für die Diagnose Ulcus ist jedenfalls die lokale Zerstörung der Mucosa einschließlich der Muscularis mucosae. Der Ulcusgrund kann gebildet werden von der Submucosa, die Muscularis propria wird dann in der Regel vom Granulozytenwall erfaßt. Die Muscularis propria kann jedoch auch selbst den Ulcusgrund bilden. Dann ist oft die Lamina longitudinalis erhalten, wenngleich von Granulozyten infiltriert und die Lamina circularis arrodiert oder unterbrochen. Es kann aber auch die Muscularis propria vollständig unterbrochen sein, Ulcusgrund ist dann die Subserosa (penetriertes Ulcus).

Die Subserosa weist in fast jedem Fall von Ulcus eine relativ starke, polsterartige Verdickung im Bereich des Ulcusgrundes auf, die van-Gieson-rot faserig erscheint (Kollagen) und meistens auch noch von mesenchymalen Zellen, Granulozyten und vielen Kapillaren durchsetzt ist (Granulationsgewebe).

Die Muscularis propria ist oft in den Bereichen, die an das Ulcus grenzen, verbreitert. Die Serosa zeigt manchmal in der Nähe des Ulcus runde Mesothelzellkerne und erscheint dadurch im Schnittbild des histologischen Präparats perlschnurartig (gereizte Mesothelien).

Die Zonen der bestrahlten Darmwand, die etwas entfernter vom Ulcusbereich liegen, zeigen die sonst schon beschriebenen Veränderungen des jeweiligen Beobachtungszeitpunkts, wobei dort allerdings Gefäßveränderungen oft nur dezent auftreten.

Tabelle 3.3-4: Zusammenfassung der wesentlichen Resultate der histologischen Reihenuntersuchung nach externer Teilbestrahlung des Ratten-Colons.

| | Tage nach Bestrahlung bei | | |
|---|---|---|---|
| Dosisgruppe | 14 Gy | 19 Gy | 24 Gy |
| Epithelabbau | 6 ff | 6 ff | 6 ff |
| Regeneration vom Rand des Bestrahlungsfelds | 6 ff | 6 ff | 6 ff |
| Regeneration im Bestrahlungsfeld | 6 ff | 16 ff | 21 ff |
| Erosionszonen | (9, 12) | 16 ff | 9 ff |
| Ulcus | - | 49 ff | 21 ff |
| Darmverschluß | - | 56 ff | 21 ff |

Das Ulcus korreliert in den allermeisten Fällen mit dem klinischen Befund Darmverschluß.

Die ausführlich tabellierten Veränderungen, die sich bei unserer histologischen Untersuchungsreihe ergaben, werden in ihrer Kernaussage in Tabelle 3.3-4 nochmals kurz zusammengefaßt.

## 3.4. Nebenwirkungen der Darmbestrahlung und andere Erkrankungen der Ratten

Wie oben im Abschnitt über Methoden dargelegt, wurde das Bestrahlungsfeld so gewählt, daß möglichst wenige andere Organe von der Bestrahlung mitbetroffen sind.

Wie erwähnt, liegen folgende Organe im Bestrahlungsfeld: Cauda equina, distale Drittel der Ureteren einschließlich ihrer Ostien, Harnblase, Uterus mit Corpus und proximalsten Anteilen seiner Hörner, möglicherweise auch Dünndarmschlingen, die trotz Kopfhängelage nicht aus dem Bestrahlungsfeld ausweichen. Mitbestrahlt werden auch Areale der Haut und Knochengewebe der Wirbelsäule und des Beckens.

Einen Überblick über die absolute Häufigkeit von pathologischen Veränderungen bei unseren Ratten, deren Colon descendens teilbestrahlt wurde, gibt die Tabelle 3.4-1. Die im folgenden Text angegebenen Prozentwerte sind aus dieser Tabelle errechnet und erheben keinen Anspruch darauf, representativ zu sein. Sie dienen lediglich zur Illustration der bei unseren Experimenten aufgetretenen Störfaktoren.

Von Seiten des bestrahlten Colonabschnitts trat als Nebenwirkung insbesondere bei längerer Beobachtungszeit (300 Tage) die Entstehung von Polypen in Erscheinung (5%). Dabei handelte es sich um meist breitbasig aufsitzende, manchmal aber auch gestielte Gewebswucherungen. Histologisch zeigten diese hauptsächlich viele gewundene, schlauchartige Krypten (adenomatöse Polypen). Maligne Entartung war sehr selten. Bei einem Durchmesser dieser Polypen von mehr als 4 mm wurde oft Obturationsileus beobachtet, der vom paralytischen Ileus bei Ulcus abzugrenzen war.

Die größte Komplikationsrate erhielten wir von Seiten der ableitenden Harnwege und der Nieren (insgesamt 20%; bei verschiedenen Bestrahlungsserien sogar bis ca. 80%). Bei ausgeprägtem Darmverschluß traten meist

Tabelle 3.4-1: Übersicht über die pathologischen Veränderungen bei weiblichen Wistar-Ratten, die während der Beobachtungszeit nach Bestrahlung eines Colon-Abschnitts auftraten

| Ratten bestrahlt: | extern | intracavitär | insgesamt |
|---|---|---|---|
| | 685 | 390 | 1075 |
| davon erkrankt an: | | | |
| Darmverschluß | 310 | 121 | 431 |
| Colon-Polyp im Bestrahlungsfeld kleiner als 4 mm | 9 | 1 | 10 |
| größer als 4 mm | 43 | 10 | 53 |
| Hydronephrose und Pyelonephritis | 236 | 19 | 255 |
| Hämatometra und Hydrometra | 31 | 2 | 33 |
| Colouterine Fistel | 3 | 2 | 5 |
| Ovarialzyste | 7 | 2 | 9 |
| Mamma-Tumor | 49 | 19 | 68 |
| Thymus-Lymphom | 126 | 38 | 164 |
| Knochen-Tumor | 8 | 0 | 8 |
| Haut-Tumor im Bestrahlungsfeld | 1 | 0 | 1 |
| Leber-Veränderungen ohne Adriblastin | 10 | 0 | 10 |
| Harnblasen-Tumor | 1 | 0 | 1 |

gestaute Ureteren auf (Hydroureter), was vermutlich die akute Folge einer Kompression der Ureteren im kleinen Becken durch das mächtig gestaute Colon war. Hydroureteren mit einem Durchmesser von bis zu 5 mm (normal 0,5 mm) zusammen mit Hydronephrose, wobei die Nieren einen Hauptdurchmesser von 35 mm und mehr er-

Abbildung 3.4-1: Bauchsitus einer Ratte mit Hydronephrose links und Pyelonephritis rechts nach externer Teilbestrahlung des Colon descendens. Die linke Niere ist nur noch ein papierdünner, flüssigkeitsgefüllter Sack, beide Ureteren sind stark erweitert.

reichten, traten jedoch auch unabhängig von Darmverschluß auf. Bei oft einseitig stärkerer Ausprägung war dann von den betroffenen Nieren kaum mehr Parenchym vorhanden, sondern meist nur noch ein papierdünner, durchsichtiger, mit klarer oder eitrig-trüber Flüssigkeit gefüllter Sack. Möglicherweise als ein Vorstadium zu diesem Zustand, aber auch als eigenständiges Krankheitsbild ist die Pyelonephritis zu betrachten, mit vergrößerten, "bunten" Nieren, deren Oberfläche grobhöckerig ist. Auch hier war das Nierenbecken stets erweitert und oft mit Eiter gefüllt, der sich dann auch in den dilatierten Ureteren sowie in der Harnblase fand. Bei diesen Nierenaffektionen läßt sich die Diagnose fast immer durch Palpation des Abdomens stellen. Man findet dann lateral, unmittelbar caudal vom Rippenbogen meist erst einseitig, später oft beidseitig, einen intraabdominalen, eventuell prallelastischen Tumor, wobei der Allgemeinzustand der Ratte nach Diagnosestellung häufig noch für Wochen und Monate gut sein kann. Abtötung erfolgte, sobald sich der Zustand verschlechterte, also bei Kachexie, Apathie und gesträubtem Fell. Abbildung 3.4-1 zeigt den Bauchsitus einer Ratte mit Hydronephrose und Pyelonephritis.

Hydronephrose und Pyelonephritis waren wegen ihrer Häufigkeit bei unseren Untersuchungen die wichtigsten konkurrierenden Risiken gegenüber dem Darmverschluß, die bei der rechnerischen Auswertung störend in Erscheinung traten. Als Ursache für diese beiden Krankheitsbilder ist eine Störung der Ureterfunktion anzunehmen. Die oben erwähnte Kompression der Ureteren im kleinen Becken während der akuten Manifestationsphase des Darmverschlusses ist jedoch von zu kurzer Dauer, um als alleinige Ursache in Frage zu kommen. Die Ein-

beziehung der distalen Ureterabschnitte in die oft beobachteten Verklebungen und Verwachsungen des Douglas-Raums käme als Erklärung wohl auch nur für einen Teil der Fälle in Betracht. Als bestrahlungsbedingte Veränderungen selbst sahen wir im histologischen Schnitt der bestrahlten Ureterabschnitte lediglich eine geringe Dysplasie des Übergangsepithels. Weitergehende, systematische Untersuchungen in dieser Richtung wurden jedoch nicht angestellt. Um den wahrscheinlich kritischen Bereich der Ureterostien bei der Bestrahlung zu schonen, wurde, wie bereits erwähnt, das ursprünglich gewählte Bestrahlungsfeld um ca. 4 mm nach proximal verlegt. Das Auftreten dieser Komplikationen ging daraufhin jedoch nur geringfügig zurück. Vergleichsweise selten traten diese Komplikationen bei der intracavitären Bestrahlung auf (ca. 4%). Bei dieser Bestrahlungsart ist die Strahlenbelastung der Ureteren und auch des sie umgebenden Bindegewebes aufgrund der andersartigen Dosisverteilung sehr viel niedriger, als bei der externen Bestrahlung.

Komplikationen von seiten des Uterus traten insgesamt selten auf. Beobachtet wurden Hämatometra oder Hydrometra, einseitig oder öfter beidseitig (3%). Die Uterushörner können dann so groß sein, daß das Abdomen riesig aufgetrieben imponiert, mit prallelastisch tastbaren, länglichen Tumoren als Palpationsbefund. Auch hier wurden die Tiere getötet, der Sektionsbefund ergab den Verschluß des Uteruslumens innerhalb des Bestrahlungsfelds. Colouterine Fisteln, kamen bei Darmverschluß vor (0,5%). Der Allgemeinzustand der Tiere war hierbei oft recht gut, weshalb die Diagnose manchmal vielleicht verspätet gestellt wurde. Dann wurden die Tiere jedoch getötet.

Die Hautreaktion im Bestrahlungsfeld bestand bei externer Bestrahlung in größtenteils irreversiblem Haarausfall an Rücken- und Bauchhaut etwa 10 - 14 Tage nach Bestrahlung und konnte bei höheren Dosen auch bis zur feuchten Desquamation fortschreiten. Länger persistierende Ulzera waren selten, in einem Fall trat im dorsalen Feld ein Fibrosarkom auf.

Strahlenschäden des distalen Rückenmarks und der Cauda equina waren nicht eindeutig festzustellen, bei einigen Fällen von Hinterlauf- und Schwanzparese jedoch nicht auszuschließen.

Komplikationen von seiten bestrahlten Knochengewebes sahen wir nicht, mit Ausnahme eines wahrscheinlich osteogenen Tumors, der in der bestrahlten Kreuzbeinregion entstand und durch neurologische Symptomatik (Hinterlauf- und Schwanzparese) entdeckt wurde.

Ein plausibler Zusammenhang mit der Darmbestrahlung besteht nicht bei folgenden Erkrankungen der Ratten, die auch oft Todesursache oder Anlaß zur Tötung waren:

Ovarialcysten traten recht selten auf (0,8%). Sie äußern sich bei der Ratte klinisch sehr ähnlich der Hämatometra. Sie können etwa 70 mm lang und 20 mm dick werden und erfordern die Tötung des Tiers.

Das Thymus-Lymphom (hier ca. 15%) ist ein morphologisch benigner Tumor des oberen Mediastinums, der Herz und Lunge verdrängt und hauptsächlich die Atmung behindert. Der Thorax imponiert faßförmig aufgetrieben, die Flankenatmung ist stark betont. Die betroffenen Tiere können dann bei geringfügiger Belastung, wie sie

z. B. die Palpation darstellt, ersticken. Das Thymus-Lymphom tritt besonders bei Ratten höheren Alters (2 - 3 Jahre) auf. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung wurden die Tiere abgetötet. Die Sektion zeigt einen rundlichen abgekapselten Tumor mit bis ca. 35 mm Durchmesser, mit glatter, glänzender Oberfläche, grauer Farbe und von elastisch-fester Konsistenz.

Eine andere Erkrankung der Ratten, die in der Regel auch erst in höherem Alter auftrat, ist das Hypophysen-Adenom, das hier bis ca. 7 mm Durchmesser erreichte. Dies kann für die betroffenen Tiere zweierlei Folgen haben. Zum einen können neurologische Störungen auftreten, wie taumelnder Gang, oft mit einseitiger Drehtendenz. Solche Tiere wurden meist kurz nach Diagnosestellung getötet, da sich auch der sonstige Allgemeinzustand rasch verschlechterte. Zum anderen können multiple, meist laktierende, Mamma-Adenome auftreten. Bei ca. 7% unserer darmbestrahlten Ratten traten subcutane Mammatumoren auf, die in der Regel benigne waren und meistens operativ entfernt wurden. Es kamen jedoch häufig Rezidive an anderer Stelle vor. Auf den Nachweis eines gleichzeitig vorliegenden Hypophysen-Adenoms haben wir bei der späteren Sektion verzichtet.

Auch außerhalb des Bestrahlungsfelds waren Weichteil- und Knochensarkome seltene Erkrankungen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß in seltenen Fällen bei Wistar-Ratten Steine der ableitenden Harnwege spontan auftreten und zu Hydronephrose und Pyelonephritis Anlaß geben können. Auch Hämatometra oder Hydrometra kommen manchmal spontan vor.

## 3.5. Darmverschluß bei externer Bestrahlung

### 3.5.1. Einzeitbestrahlung und fraktionierte Bestrahlung

#### 3.5.1.1. Zeitfaktor

Mit der beschriebenen externen Bestrahlungstechnik sind folgende Versuchsreihen vor Beginn dieser Arbeit durchgeführt worden (Hubmann /26/):

Einzeitbestrahlung SD-DA
2 Fraktionen mit 24 h Intervall 2F/2d
2 Fraktionen mit 28 Tagen Intervall 2F/29d

Im Rahmen dieser Arbeit wurden durchgeführt:

Einzeitbestrahlung SD
2 Fraktionen mit 7 Tagen Intervall 2F/8d
5 Fraktionen mit 7 Tagen Intervall 5F/29d

Im Rahmen einer Arbeit über die Strahlenwirkung auf den Enddarm der Ratte in Kombination mit Actinomycin D wurde durchgeführt (Graf /17/):

3 Fraktionen mit 3 bzw. 4 Tagen Intervall 3F/8d

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in den Tabellen 3.5-1a bis 3.5-1g aufgeführt. Die Überlebenskurven bezüglich Darmverschluß, die sich unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken nach dem Grenzproduktverfahren ergeben, zusammen mit der obersten und untersten Grenze, wie sie für alle Möglichkeiten von Abhängigkeit der Ereignisse anzunehmen sind, werden in den Abbildungen

3.5-7a bis 3.5-7g dargestellt. Näheres über diese hier verwendete mathematische Auswertungsmethode findet sich im Abschnitt "Diskussion der Ergebnisse". Für die Erstellung von Dosiseffektkurven wurden die Überlebenswerte zum Zeitpunkt 200 Tage nach Bestrahlung gewählt. Dieser Zeitpunkt stellt einen vertretbaren Kompromiß dar bezüglich des vollständigen Ablaufs der Darmverschluß-Ereignisse und der Verfügbarkeit des Versuchsergebnisses. Die meisten Darmverschlüsse ereignen sich bis zum 100. Tag, ganz vereinzelt werden solche jedoch noch nach über 400 Tagen beobachtet, dann allerdings auch Obturationsileus durch Polypen. Andererseits treten nach 200 Tagen oft konkurrierende Ereignisse in den Vordergrund. Die Dosiseffektkurven müssen sich jedoch für alle Versuchsreihen, die miteinander verglichen werden sollen, auf die gleiche Beobachtungszeit nach Bestrahlung beziehen. Für Dosisgruppen mit 100% Überlebensrate innerhalb von 265 Tagen nach Bestrahlung wurden keine Überlebenskurven erstellt.

Die Dosiseffektkurven werden in Abbildung 3.5-1 gezeigt. Sie sind als Polygonzüge zwischen den Beobachtungspunkten dargestellt und lassen einen angenähert S-förmigen Verlauf erkennen. Sie sind verhältnismäßig steil, wie das bei Insuffizienz-Endpunkten nach Field und Michalowski /12/ meist der Fall ist. Die Änderung der Überlebensraten von 75% auf 25% erfolgt in einem Dosisbereich von ca. 2.00 bis 5.00 Gy. Der 0%- Wert wird dabei nicht immer erreicht, da einerseits konkurrierende Risiken auftreten und andererseits die Pathogenese des Darmverschlusses nicht allein von der Strahlendosis bestimmt wird.

Die im folgenden angegebenen LD-50-Werte, die den weiteren Betrachtungen zugrunde gelegt werden, sind den Polygonzügen entnommen, also graphisch ermittelt. Zum anderen wurden die experimentell gewonnenen und mittels des Grenzprodukt-Verfahrens korrigierten Daten auch einer Logit-Auswertung unterzogen. Dabei wurde ein EDV-Rechenprogramm angewandt, wie es sonst für die Auswertung von Tumorheilungs-Experimenten unserer Arbeitsgruppe benutzt wird (modifiziertes Verfahren nach Porter /39/). Für die Tumoren wird dabei die theoretische Annahme gemacht, daß diese dann durch die Bestrahlung vernichtet werden, wenn keine einzige ihrer "Parenchymzellen" überlebt. Für die Verhältnisse bei unserem Rattenmodell zur Untersuchung der Strahlenreaktion von Darmgewebe ist eine analoge Annahme allerdings sehr spekulativ, da unser Endpunkt - Darmverschluß aufgrund eines chronischen Ulcus - ein komplexes Geschehen darstellt, wie das in unseren histologischen Untersuchungen gezeigt wurde. Die Logit-Daten werden daher auch nur der Vollständigkeit halber und unter Vorbehalt angegeben. Sie geben jedoch, was den mitangegebenen 90%-Vertrauensbereich betrifft, eine gewisse Vorstellung vom Dispersionsmaß unserer LD-50-Werte. Im einzelnen ergaben sich folgende Werte:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| SD | 19,5 | 20,2 | 19,4 | 21,2 |
| (SD-DA | 23,1 | 23,4 | 22,3 | 24,7) |
| 2F/2d | 24,5 | 25,0 | 23,1 | 27,0 |
| 2F/8d | 24,7 | 24,7 | 23,6 | 25,5 |
| 2F/29d | 27,4 | 28,0 | 26,8 | 29,5 |
| 3F/8d | 27,3 | 28,5 | 26,6 | 30,8 |
| 5F/29d | 54,1 | 59,7 | 53,5 | 80,0 |

Für die früher gewonnene Dosiseffektkurve bei Einzeitbestrahlung, Serie SD-DA (Abbildung 3.5-4), ergibt sich ein LD-50-Wert von 23,1 Gy für 200 Tage. Bei 400 Tagen Beobachtungsdauer beträgt er 22,2 Gy. Dieses Ergebnis ist gegenüber dem in der späteren Einzeitserie SD gewonnenen Wert von 19,5 Gy als Folge interexperimenteller Variabilität zu werten. Für den Vergleich mit den übrigen Bestrahlungsserien ziehen wir den später erarbeiteten Wert von 19,5 Gy heran, da er parallel zu den meisten anderen Daten gewonnen wurde.

Welche unmittelbaren Folgerungen lassen sich aus diesen Ergebnissen ziehen? Gemäß der Darstellung der strahlenbiologischen Phänomene bei der fraktionierten Bestrahlung durch Withers /51/ und Trott /45/ kann der Unterschied in der LD-50 zwischen SD und 2F/2d als Zeichen der Erholung vom subletalen Strahlenschaden ("Elkind-Repair") aufgefaßt werden. Gemäß der von Withers /51/ dargestellten Betrachtungsweise beträgt für die 2. Fraktion von 12,25 Gy die erholte Dosis 5 Gy, entsprechend ca. 42%. Eine weitere Verlängerung des Intervalls auf 7 Tage (2F/8d) bringt keine nachweisbare zusätzliche Dosiserholung. Sie tritt erst bei Verlängerung des Intervalls auf 28 Tage in Erscheinung (2F/29d). Die erholte Dosis beträgt dann 8 Gy für die 2. Fraktion von 13,5 Gy oder 59%. Hierbei sind jedoch weitere, noch zu diskutierende Erholungsmechanismen beteiligt.

Die Aufteilung der Gesamtdosis in 3 Fraktionen bei Intervallen von 3 bzw. 4 Tagen, Serie 3F/8d, führt etwa zur gleichen Dosiserholung insgesamt, wie bei Serie 2F/29d. Bezogen jedoch auf die 2. und 3. Fraktion von 9,1 Gy beträgt sie jeweils 4 Gy oder 44%. Sie ist also

in der Tendenz etwas größer als bei 2 Fraktionen in 8 Tagen. Bei der Serie 5F/29d mit 5 Fraktionen in Intervallen von 7 Tagen beträgt die Dosiserholung jeweils 8,6 Gy für jede der letzten 4 Fraktionen von 10,8 Gy, entsprechend 77%.

3.5.1.2 Latenzzeit

Zur Beschreibung der Latenzzeit, die bei einer Gruppe von Ratten zur Entstehung von Darmverschluß nach einheitlicher Teilbestrahlung des Colon descendens vergeht, wurden zwei Methoden verwendet.

Zum einen wurde der Medianwert $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb von 200 Tagen bestimmt. Der Vorteil dieser Methode ist, daß sie einfach anzuwenden ist. Sie gibt bei großer Anzahl von Versuchstieren, die innerhalb eines engen Zeitintervalls nacheinander absterben, einen guten Anhalt für den Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden. Bei niedrigen Versuchstierzahlen je Gruppe und bei einem Endpunkt, der multifaktoriell determiniert ist, wie bei unseren Versuchen, können die Medianwerte der Absterbezeitpunkte recht stark streuen. Wenn dann innerhalb des Beobachtungszeitraums kein betrachtetes Ereignis stattfindet, so ist der Medianwert mit unendlich anzusetzen, was für eine graphische Darstellung ungünstig ist.

Die zweite verwendete Methode stellt das Integral über die Überlebenskurve vom Anfang bis zum Ende des Beobachtungszeitraums dar, also hier bis zum 200. Tag,

$$/u_{200} = \int_0^{200} S(D)\, dt.$$

Die Methode wird von Kaplan und Meier /27/ näher beschrieben. Die Dimension dieses Integrals ist eine Zeit, in unserem Fall gemessen in Tagen. Auf eine Normierung mit dem Maximalwert wurde verzichtet, da unsere Beobachtungszeiten einheitlich gleich lang sind. Es ist offensichtlich, daß dieses Integral einen oberen Grenzwert hat, der gleich der maximalen Beobachtungszeit ist. Die untere Grenze wäre gleich Null, wenn alle Tiere einer Gruppe unmittelbar nach der Behandlung am betrachteten Ereignis sterben würden. In der Realität wird sie durch diejenige Zeit gegeben, ab welcher das betrachtete Ereignis überhaupt beobachtet wird. Das Integral über die Überlebenskurve stellt einen mathematisch wohldefinierten Ausdruck dar, der im Gegensatz zum Median der Absterbezeitpunkte stets endlich bleibt und somit die Interpolation zwischen den Beobachtungspunkten erlaubt.

Als Nullpunkt der Zeitachse bei unseren Fraktionierungsversuchen wählten wir den letzten Bestrahlungstag.

Die $/u_{200}$-Kurven für unsere Fraktionierungsversuche sind in der Abbildung 3.5-2 als Polygonzüge zwischen den Beobachtungspunkten dargestellt. Ihr Verlauf ist wiederum, ähnlich wie bei den Dosiseffektkurven, annähernd S-förmig und ziemlich steil. Sie erreichen einen Minimalwert von 20 - 30 Tagen, wie das auch bei unserem Histologie-Versuch zum Ausdruck kam. Der Vergleich zwischen unterschiedlichen Bestrahlungsarten muß sich auf das selbe Kriterium beziehen. Es sei hier stets

der $/u_{200}$-Wert bei der am schärfsten definierten Überlebensrate, der LD-50, gewählt. Wie die Abbildung 3.5-2 zeigt, liegen die $/u_{200}$(LD-50) im Bereich zwischen 120 und 160 Tagen. Der Wert für die Einzeitbestrahlung liegt im Bereich der Werte für die Fraktionierungs-Serien. Auffällig ist jedoch, daß der Wert bei Fraktionierungsserien mit Intervallen von 7 Tagen und mehr (2F/8d, 2F/29d, 5F/29d) deutlich höher liegt als bei Einzeitbestrahlung (SD), während er bei Serien mit Intervallen von weniger als 7 Tagen (2F/2d, 3F/8d) etwas tiefer liegt. Diese Aussage gilt auch, wenn man bei den Fraktionierungs-Serien als Nullpunkt der Zeitachse die Mitte des Bestrahlungszeitraums wählt. Dies spricht möglicherweise doch für einen Einfluß des Behandlungszeitraums bzw. des Intervalls zwischen den einzelnen Fraktionen, wie er aufgrund der Betrachtung der LD-50 allein nicht zum Ausdruck kommt (vgl. Abschnitt über das NSD-Konzept).

Für die Medianwerte, die ebenfalls soweit möglich als Polygonzüge zwischen den Beobachtungspunkten dargestellt werden, ergeben sich keine so deutlichen Aussagen. Wie die Abbildung 3.5-3 zeigt, fallen die Medianwerte mit steigender Dosis meist erst steil ab, um dann nahezu konstant zu bleiben. Zum Vergleich der einzelnen Bestrahlungsserien könnte der Medianwert bei LD-50 herangezogen werden. $m_{200}$(LD-50) ist jedoch nur für die Serien SD und 2F/8d definiert. Für die hier verglichenen Bestrahlungsserien ergibt sich, daß die Hauptmenge der Medianwerte etwa zwischen 24 und 50 Tagen liegt.

Der Vollständigkeit halber sind für die früher gewonnenen Ergebnisse der Einzeitbestrahlung, Serie SD-DA,

außer der Dosiseffektkurve (Abbildung 3.5-4) die $/u_{200}$-Werte in Abbildung 3.5-5 und die Medianwerte $m_{200}$ in Abbildung 3.5-6 dargestellt. Zum Vergleich ist jeweils die entsprechende Kurve für die später gewonnene Serie SD miteingezeichnet.

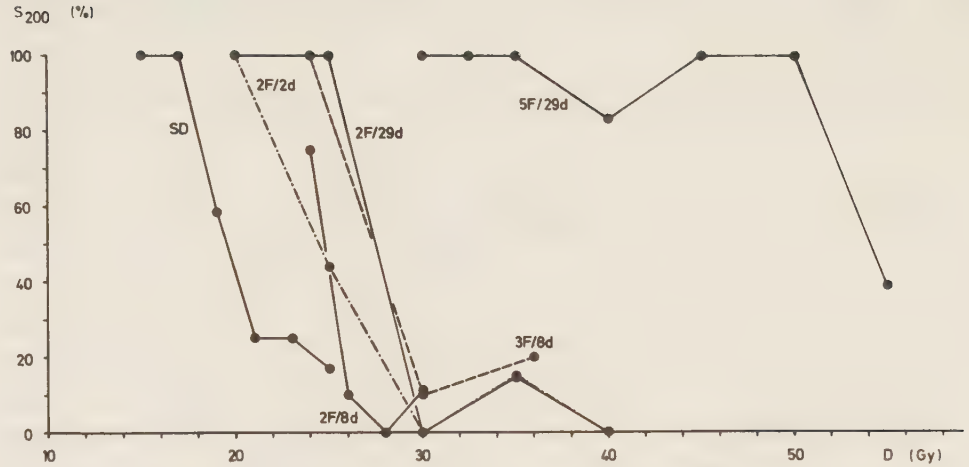


Abbildung 3.5-1: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung und fraktionierte Bestrahlung.

Dosiseffektkurven bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlungsende, in Abhängigkeit von der Gesamtdosis D.

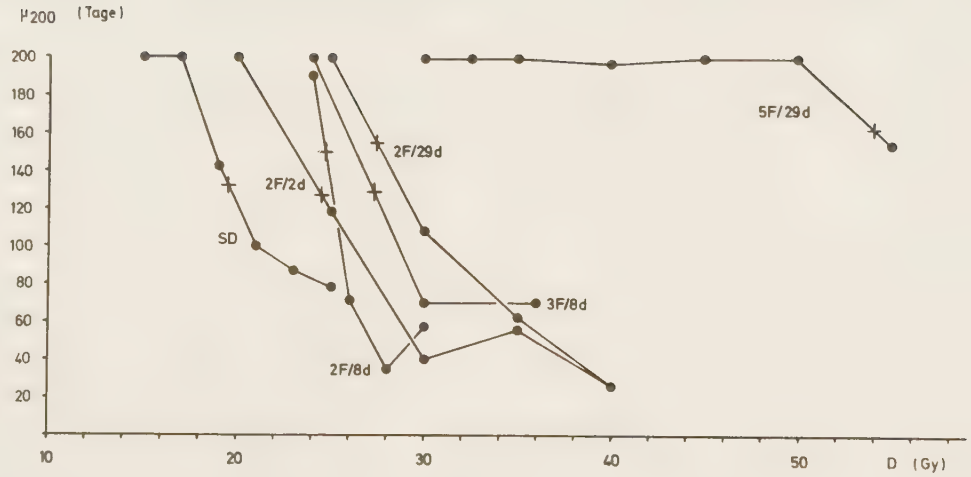


Abbildung 3.5-2: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung und fraktionierte Bestrahlung.

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlungsende bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Gesamtdosis D. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

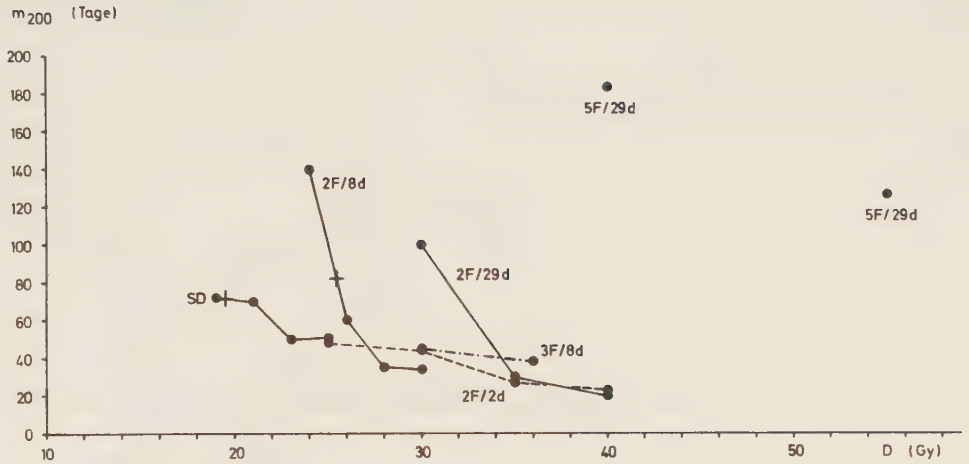


Abbildung 3.5-3: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung und fraktionierte Bestrahlung.

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlungsende, in Abhängigkeit von der Gesamtdosis D. $m_{200}$(LD-50), soweit definiert, mit (+) gekennzeichnet.

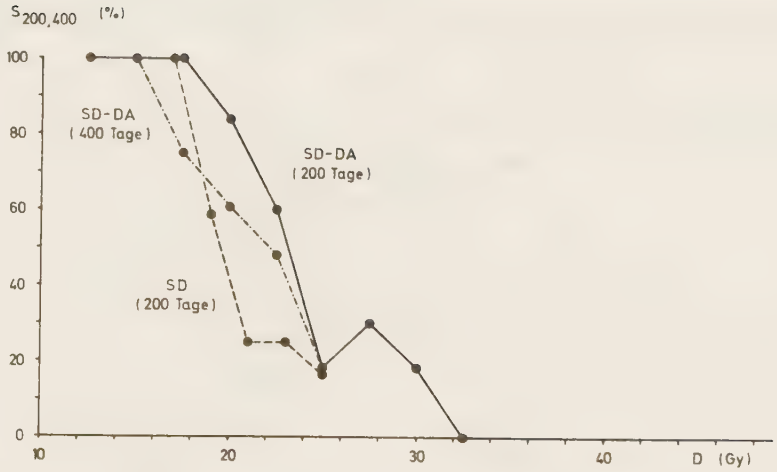


Abbildung 3.5-4: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie SD-DA.

Dosiseffektkurve bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200, 400}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 bzw. 400 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD.

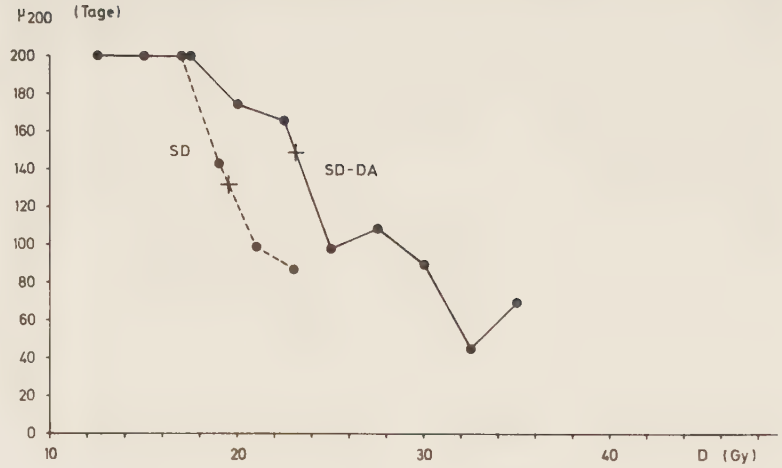


Abbildung 3.5-5: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie SD-DA.

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlung bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

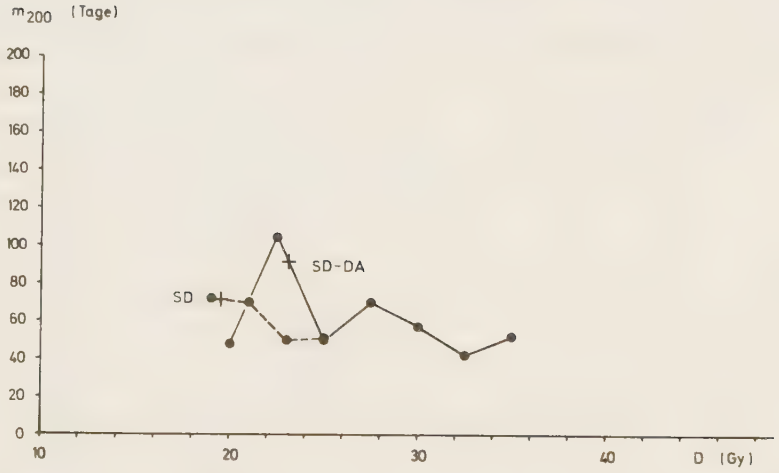


Abbildung 3.5-6: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie SD-DA.

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $m_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

Tabelle 3.5-1a: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie SD. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 15,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 25 | 249 | 337 | 392 | 431 | 439 | | | | | | |
| E | V | D | V | V | D | V | | | | | | |

Dosis 17,00 Gy, 12 Tiere: kein Darmverschluß

Dosis 19,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 23 | 64 | 72 | 76 | 82 | 167 | 217 | 229 | 231 | 365 | | |
| E | D | D | D | D | D | V | V | V | V | V | | |

Dosis 21,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 27 | 32 | 32 | 67 | 70 | 79 | 82 | 88 | 115 | 269 | 329 | 364 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V | V |

Dosis 23,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 28 | 28 | 28 | 50 | 50 | 56 | 64 | 67 | 76 | 162 | 186 | 377 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V | V |

Dosis 25,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 30 | 32 | 34 | 48 | 48 | 54 | 56 | 64 | 83 | 92 | 109 | 312 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

Tabelle 3.5-lg: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie SD-DA. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 7,50 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 10,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 12,50 Gy, 13 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 15,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 17,50 Gy, 11 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 31 | 112 | 196 | 232 | 325 | 379 | 411 | 425 | 509 | 509 | 691 |
| E | V | V | V | D | V | V | V | V | V | V | V |

Dosis 20,00 Gy, 13 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 7 | 8 | 88 | 150 | 161 | 215 | 271 | 302 | 325 | 379 | 399 | 444 | 542 |
| E | V | D | D | V | V | D | V | D | V | V | V | V | V |

Dosis 22,50 Gy 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 66 | 76 | 134 | 184 | 332 | 348 | 363 | 378 | 383 | 627 |
| E | D | D | D | D | V | D | V | V | V | D |

Dosis 25,00 Gy, 11 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 23 | 37 | 45 | 48 | 50 | 92 | 94 | 103 | 185 | 217 | 240 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

Dosis 27,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 56 | 63 | 68 | 70 | 73 | 78 | 81 | 88 | 289 | 440 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | V | V | V |

Dosis 30,00 Gy, 13 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 27 | 33 | 35 | 38 | 47 | 57 | 60 | 73 | 74 | 86 | 87 | 91 | 383 |
| E | V | D | V | D | D | D | D | V | V | V | D | D | V |

Dosis 32,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 32 | 33 | 33 | 39 | 39 | 42 | 52 | 53 | 55 | 60 |
| E | D | D | V | D | D | D | D | D | D | D |

Dosis 35,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 15 | 30 | 33 | 37 | 38 | 41 | 44 | 52 | 52 | 63 | 71 | 185 |
| E | V | V | D | D | V | D | V | D | D | D | D | D |

Tabelle 3.5-1c: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 2F/2d: 2 Fraktionen, Intervall 24 h. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach der letzten Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Gesamtdosis 20,00 Gy, 8 Tiere: Kein Darmverschluß

Gesamtdosis 25,00 Gy, 9 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 30 | 47 | 48 | 64 | 79 | 139 | 406 | 503 | 538 |
| E | D | D | D | D | D | V | V | D | V |

Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 11 | 26 | 30 | 32 | 33 | 44 | 47 | 47 | 49 | 54 |
| E | V | D | D | D | D | D | D | D | D | D |

Gesamtdosis 35,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 10 | 21 | 25 | 25 | 28 | 35 | 35 | 48 | 51 | 61 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | V | D | V |

Gesamtdosis 40,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 16 | 19 | 19 | 19 | 21 | 25 | 31 | 32 | 34 | 47 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | D |

Tabelle 3.5-1d: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 2F/8d: 2 Fraktionen, Intervall 7 Tage. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach der letzten Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Gesamtdosis 24,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 11 | 19 | 103 | 177 | 276 | 312 | 365 | 418 | 459 | 459 |
| E | V | V | D | D | V | V | V | V | V | V |

Gesamtdosis 26,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 19 | 19 | 20 | 29 | 60 | 60 | 72 | 73 | 105 | 427 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V |

Gesamtdosis 28,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 17 | 19 | 19 | 21 | 28 | 42 | 44 | 47 | 54 | 60 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | D |

Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 5 | 15 | 17 | 19 | 24 | 44 | 44 | 54 | 55 | 141 |
| E | V | D | D | D | D | D | D | D | D | V |

Tabelle 3.5-1e: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 2F/29d: 2 Fraktionen, Intervall 28 Tage. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach der letzten Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Gesamtdosis 20,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 169 | 300 | 374 | 396 | 443 | 444 | 456 | 537 | 545 | 560 | 593 | 633 |
| E | V | V | V | V | V | V | D | V | V | V | V | V |

Gesamtdosis 25,00 Gy, 12 Tiere: Kein Darmverschluß

Gesamtdosis 30,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 70 | 70 | 70 | 84 | 88 | 90 | 100 | 104 | 114 | 143 | 146 | 169 |
| E | D | D | V | D | D | D | D | D | D | D | D | D |

Gesamtdosis 35,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 16 | 16 | 17 | 20 | 30 | 33 | 34 | 34 | 60 | 69 | 84 | 180 |
| E | D | D | D | D | D | V | D | D | D | V | D | V |

Gesamtdosis 40,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 16 | 16 | 17 | 19 | 20 | 20 | 20 | 34 | 35 | 69 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | D |

Tabelle 3.5-1f: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 3F/8d: 3 Fraktionen, Intervall 3 bzw. 4 Tage. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach der letzten Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Gesamtdosis 24,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 23 | 30 | 30 | 32 | 45 | 64 | 76 | 83 | 123 | 273 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V |

Gesamtdosis 36,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 25 | 25 | 29 | 34 | 41 | 43 | 48 | 53 | 53 | 211 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

Tabelle 3.5-lg: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 5F/29d: 5 Fraktionen, Intervall 7 Tage. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach der letzten Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 12 | 210 | 274 | 413 | 415 | 426 | 442 | 442 | 454 | 502 |
| E | V | V | V | V | V | V | V | V | D | V |

Gesamtdosis 32,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 25 | 228 | 284 | 374 | 434 | 442 | 456 | 473 | 474 | 502 |
| E | V | V | D | V | V | V | V | V | V | V |

Gesamtdosis 35,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Gesamtdosis 40,00 Gy, 9 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 61 | 104 | 118 | 184 | 190 | 248 | 354 | 364 | 391 |
| E | V | V | V | D | V | V | D | V | V |

Gesamtdosis 45,00 Gy, 9 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 143 | 200 | 214 | 248 | 259 | 280 | 314 | 338 | 395 |
| E | V | V | V | V | V | D | D | D | V |

Gesamtdosis 50,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 63 | 102 | 134 | 140 | 168 | 174 | 183 | 186 | 189 | 265 |
| E | V | V | V | V | V | V | V | V | V | D |

| Gesamtdosis 55,00 Gy, 9 Tiere | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| t | 91 | 96 | 101 | 115 | 126 | 137 | 147 | 227 | 319 |
| E | D | D | V | V | V | D | D | D | V |

---

Abbildung 3.5-7a: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie SD.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

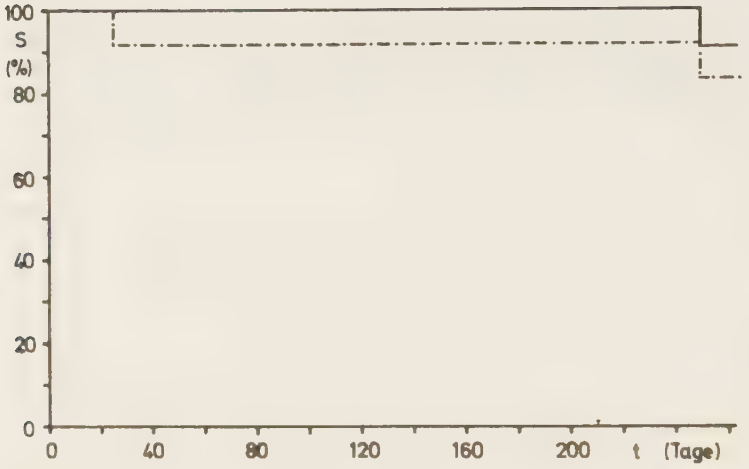


Abbildung 3.5-7a-1: Überlebenskurve Serie SD
Dosis 15,00 Gy, 12 Tiere

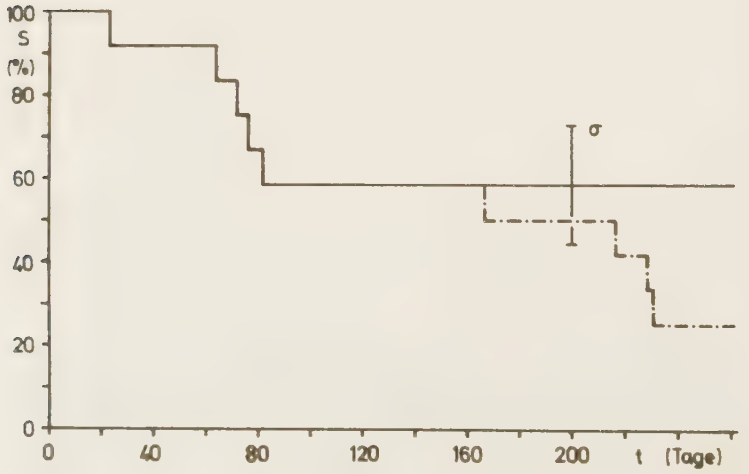


Abbildung 3.5-7a-2: Überlebenskurve Serie SD
Dosis 19,00 Gy, 12 Tiere

Zu diesem Komplex ist, soweit ersichtlich, nur eine obergerichtliche Entscheidung ergangen. Das OLG Düsseldorf hatte folgenden Fall zu entscheiden: [1] ein privater Bauherr hatte vor dem Ladengeschäft seines Grundstücksnachbarn Baumaterial gelagert. Dadurch wurde dessen Schaufensterwerbung beeinträchtigt. Außerdem war den Kunden der ungehinderte Zugang zum Geschäft erschwert. Das OLG sah darin eine unmittelbare, physische Behinderung der Unternehmenstätigkeit:

> "Zu dem Recht am eingerichteten und ausgeübten Gewerbebetrieb gehört auch ... die uneingeschränkte Nutzung der lagebedingten Möglichkeiten, Passanten auf die angebotene Ware aufmerksam zu machen. Wer deshalb in irgendeiner Form den Zugang zu einem Ladengeschäft unmöglich macht oder erschwert, verletzt das Recht des Inhabers des Ladengeschäfts am Gewerbebetrieb."

Der BGH hat diesen Satz mittelbar bestätigt, und zwar für den Fall der physischen Behinderung der Unternehmenstätigkeit durch die öffentliche Hand. Das zitierte Urteil des OLG Düsseldorf liegt sachlich mit diesen Entscheidungen auf einer Linie. Die Übereinstimmung wird deutlich in den bekannten Entscheidungen des BGH vom 30. 4. 1964 [2] und vom 5. 7. 1965 [3] zum Enteignungsentschädigungsrecht. In beiden Fällen ging es darum, daß Betriebe durch Straßenbau- bzw. U-Bahnbaumaßnahmen von ihrer Laufkundschaft abgeschnitten wurden und dadurch erhebliche Beeinträchtigungen hinnehmen mußten. Den Klägern wurde wegen des enteignungsgleichen Eingriffs in ihren Gewerbebetrieb eine Entschädigung zugesprochen.

In einem ähnlichen Fall führt der BGH aus:

> "Der Begriff des eingerichteten Gewerbebetriebes kann nur einheitlich gefaßt werden ... auch das Recht am eingerichteten und ausgeübten Gewerbebetrieb wird nicht nur in dessen eigentlichem Bestand, sondern auch in dessen einzelnen Erscheinungsformen, wozu der gesamte gewerbliche Tätigkeitskreis gehört, vor unmittelbaren Störungen bewahrt." [4]

Die Übereinstimmung mit der angeführten Entscheidung des OLG Düsseldorf ist freilich auf das Resultat beschränkt, nämlich die gemeinsame Anerkennung der Schutzwürdigkeit dieses konkreten Unternehmensinteresses. Man darf dabei nicht aus dem Auge verlieren, daß sowohl der Ausgangspunkt wie der Weg zum Ergebnis differieren; für den Bereich des öffentlichen Rechts beruht die Entschädigungs-

---

1) 30. 6. 61 - NJW 61, 1925.

2) MDR 64, 656 - Bärenbaude.

3) NJW 65, 1907 - Buschkrugbrücke; vgl. auch BGHZ 30, 338-25. 6. 59.

4) BGHZ 23, 157/162 - 28. 1. 57 m. Anm. Pagendarm LM Nr. 63 zu Art. 14 GG und Bettermann MDR 57, 670; vgl. auch LG Frankfurt BB 1965, 1247.

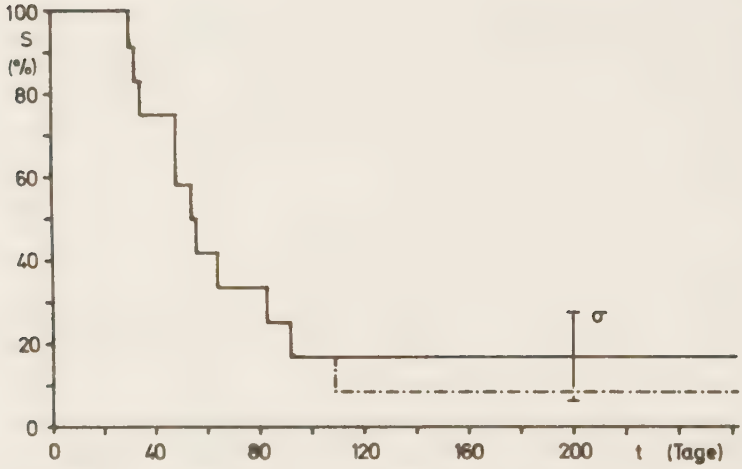


Abbildung 3.5-7a-5: Überlebenskurve Serie SD
Dosis 25,00 Gy, 12 Tiere

---

Abbildung 3.5-7b: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie SD-DA.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————————). Standardabweichung σ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

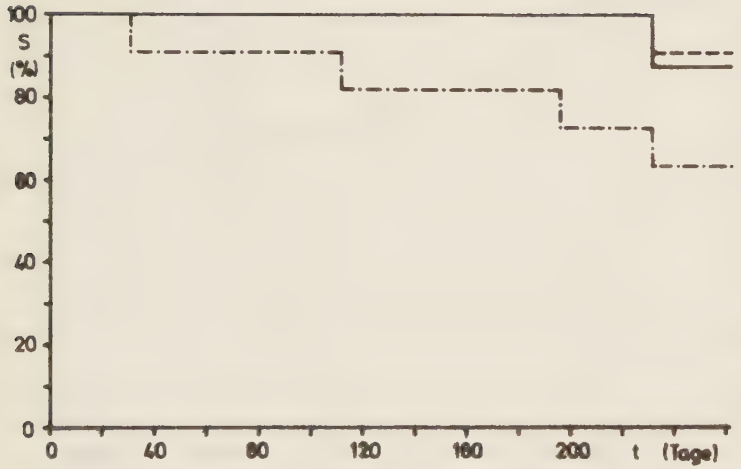


Abbildung 3.5-7b-1: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 17,50 Gy, 11 Tiere

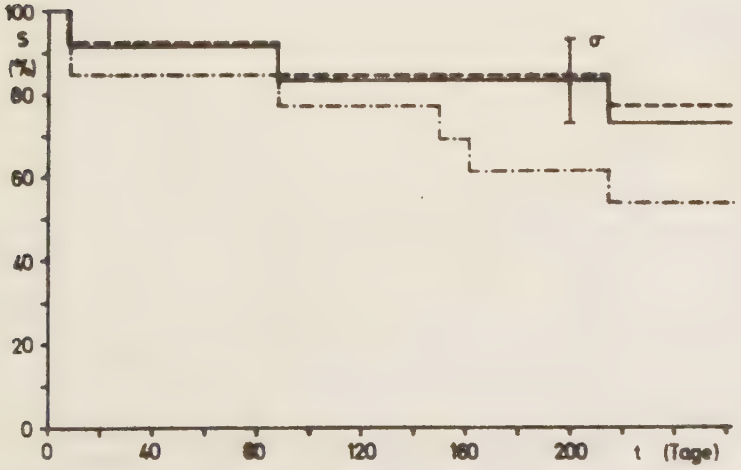


Abbildung 3.5-7b-2: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 20,00 Gy, 13 Tiere

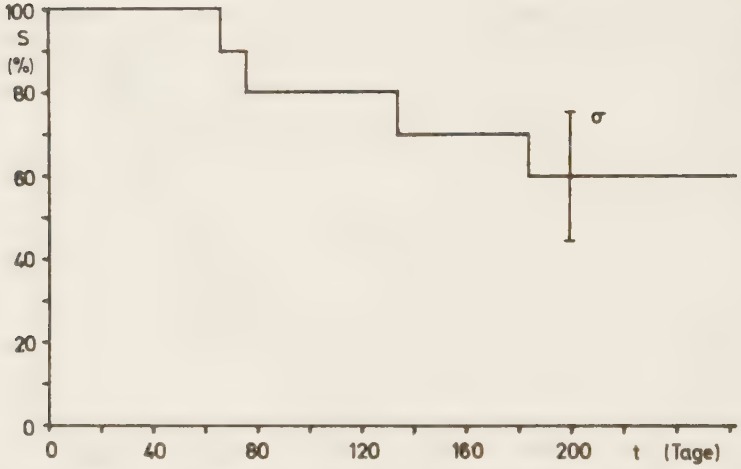


Abbildung 3.5-7b-3: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 22,50 Gy, 10 Tiere

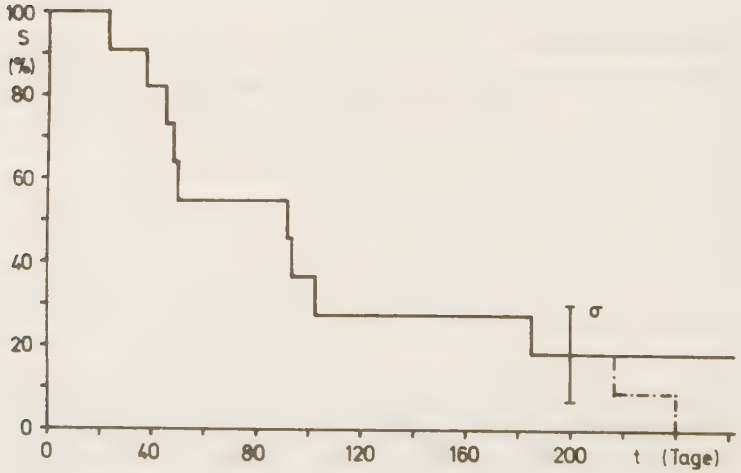


Abbildung 3.5-7b-4: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 25,00 Gy, 11 Tiere

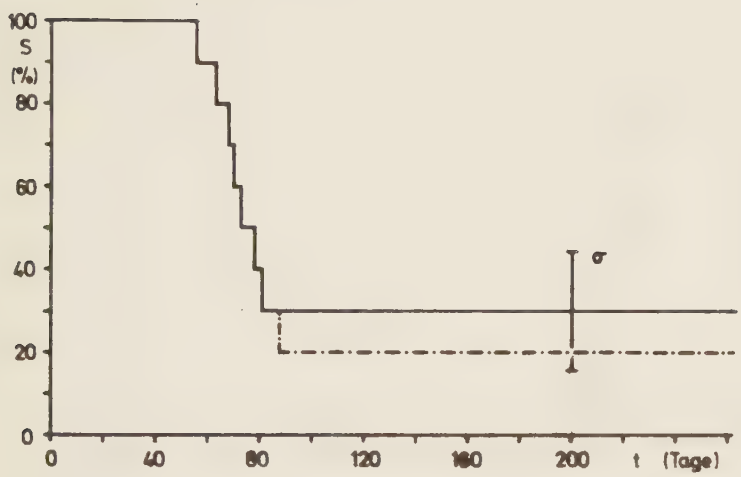


Abbildung 3.5-7b-5: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 27,50 Gy, 10 Tiere

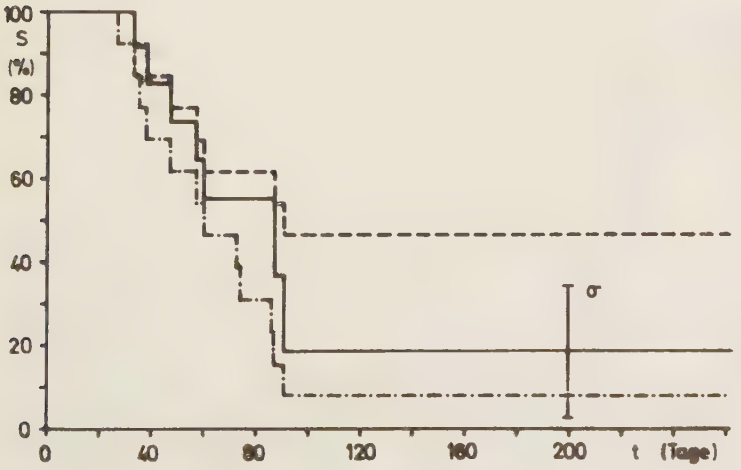


Abbildung 3.5-7b-6: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 30,00 Gy, 13 Tiere

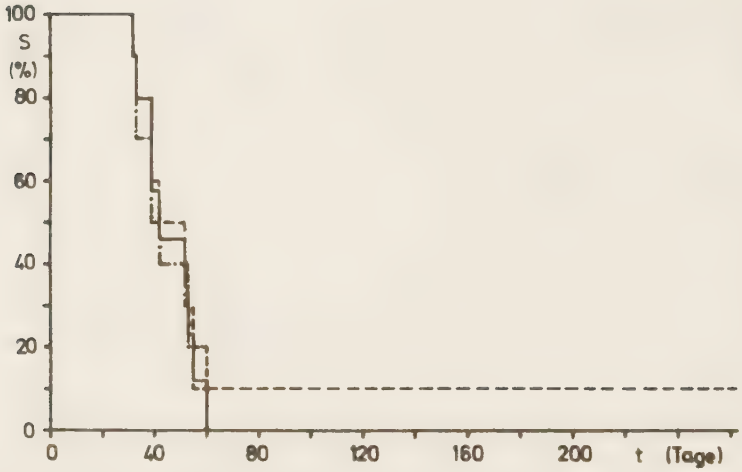


Abbildung 3.5-7b-7: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 32,50 Gy, 10 Tiere

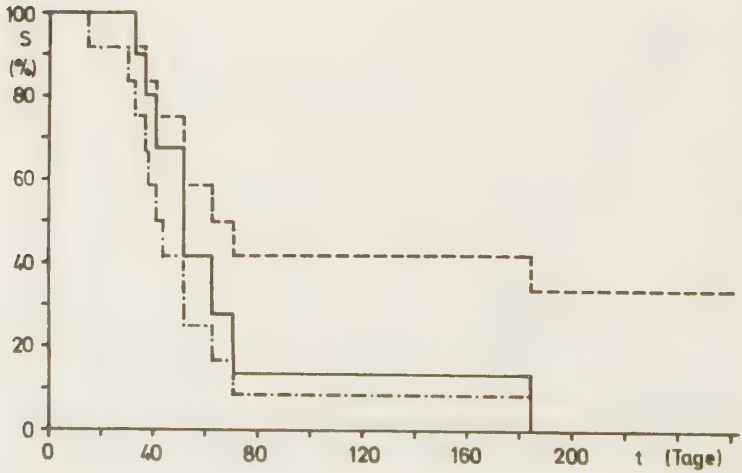


Abbildung 3.5-7b-8: Überlebenskurve Serie SD-DA
Dosis 35,00 Gy, 12 Tiere

Abbildung 3.5-7c: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 2F/2d: 2 Fraktionen, Intervall 24 h.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

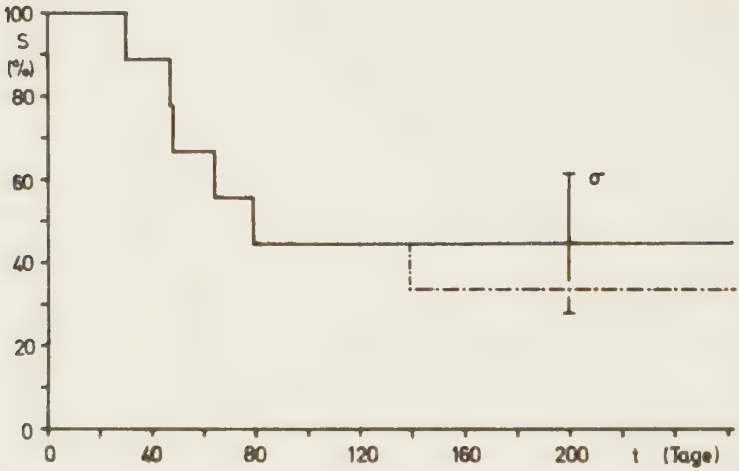


Abbildung 3.5-7c-1: Überlebenskurve Serie 2F/2d
Gesamtdosis 25,00 Gy, 9 Tiere

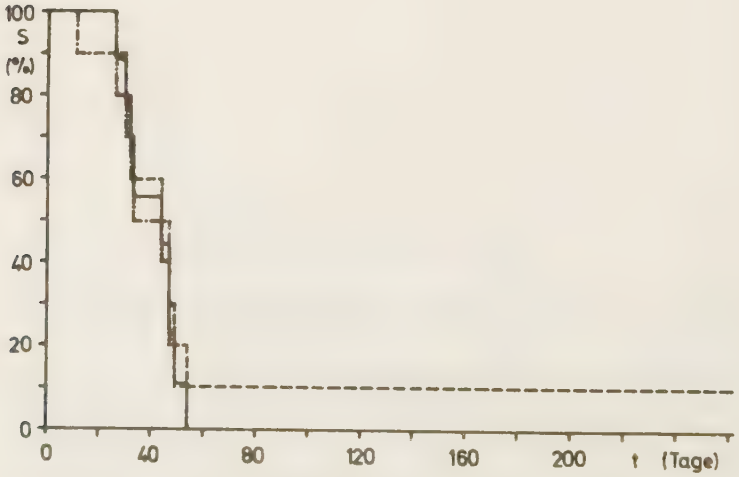


Abbildung 3.5-7c-2: Überlebenskurve Serie 2F/2d
Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

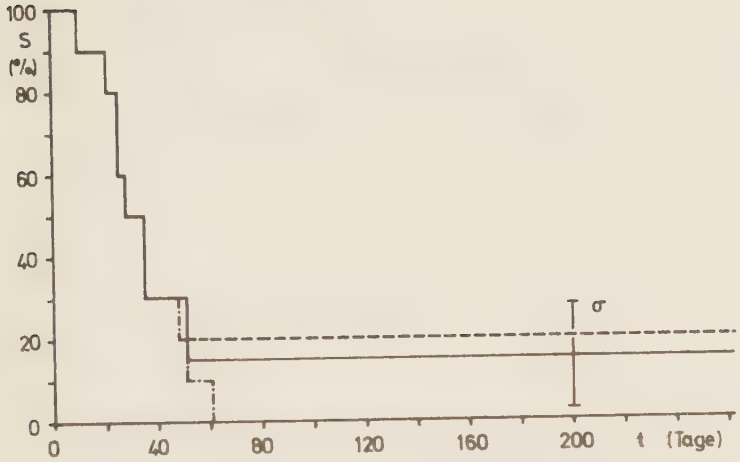


Abbildung 3.5-7c-3: Überlebenskurve Serie 2F/2d
Gesamtdosis 35,00 Gy, 10 Tiere

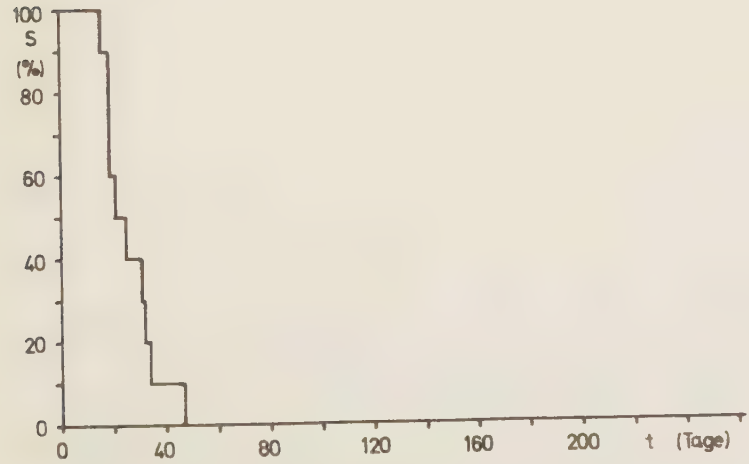


Abbildung 3.5-7c-4: Überlebenskurve Serie 2F/2d
Gesamtdosis 40,00 Gy, 10 Tiere

Abbildung 3.5-7d: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 2F/8d: 2 Fraktionen, Intervall 7 Tage.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

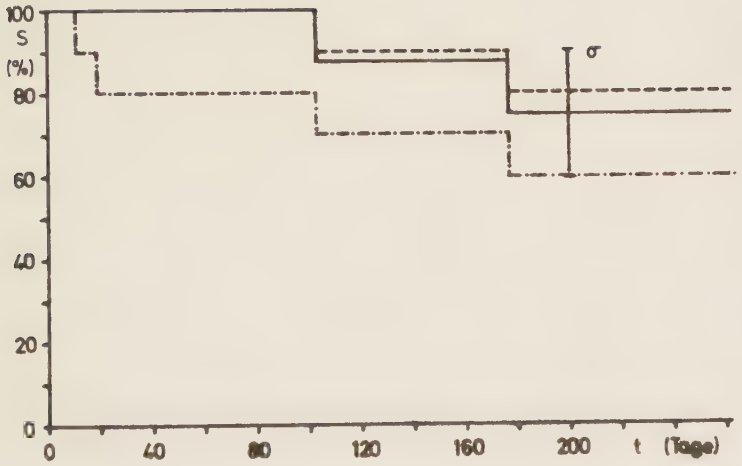


Abbildung 3.5-7d-1: Überlebenskurve Serie 2F/8d
Gesamtdosis 24,00 Gy, 10 Tiere

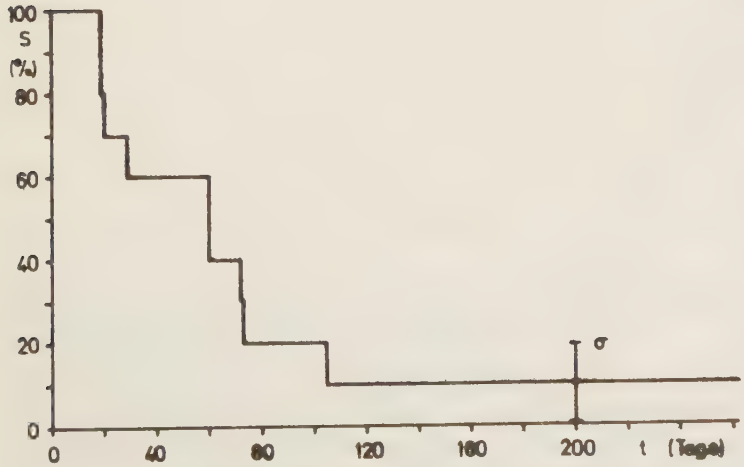


Abbildung 3.5-7d-2: Überlebenskurve Serie 2F/8d
Gesamtdosis 26,00 Gy, 10 Tiere

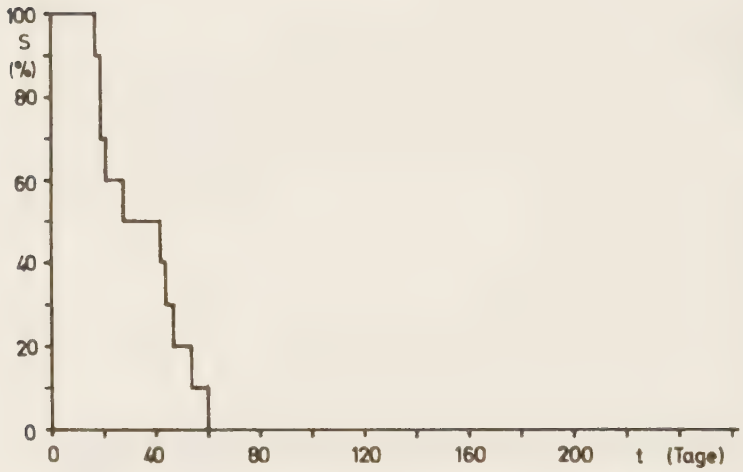


Abbildung 3.5-7d-3: Überlebenskurve Serie 2F/8d
Gesamtdosis 28,00 Gy, 10 Tiere

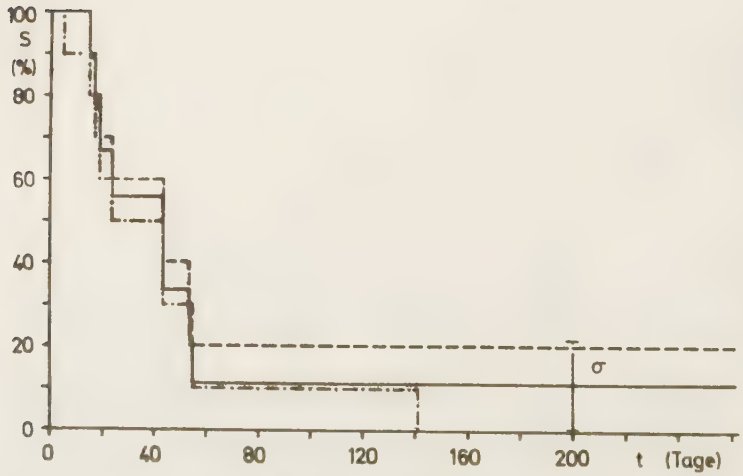


Abbildung 3.5-7d-4: Überlebenskurve Serie 2F/8d
Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

Abbildung 3.5-7e: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 2F/29d: 2 Fraktionen, Intervall 28 Tage.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (- - - - - -) und untere Grenze (- · - · - · -) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

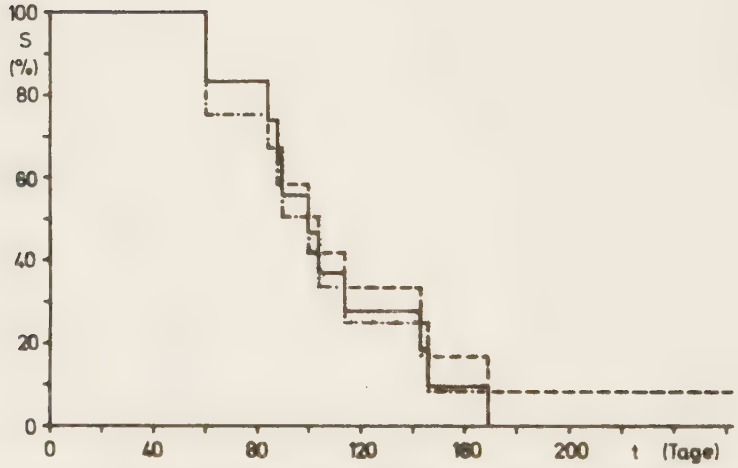


Abbildung 3.5-7e-1: Überlebenskurve Serie 2F/29d
Gesamtdosis 30,00 Gy, 12 Tiere

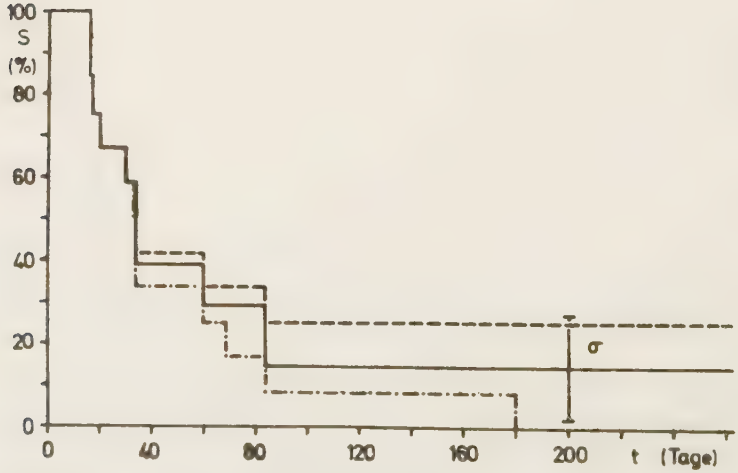


Abbildung 3.5-7e-2: Überlebenskurve Serie 2F/29d
Gesamtdosis 35,00 Gy, 12 Tiere

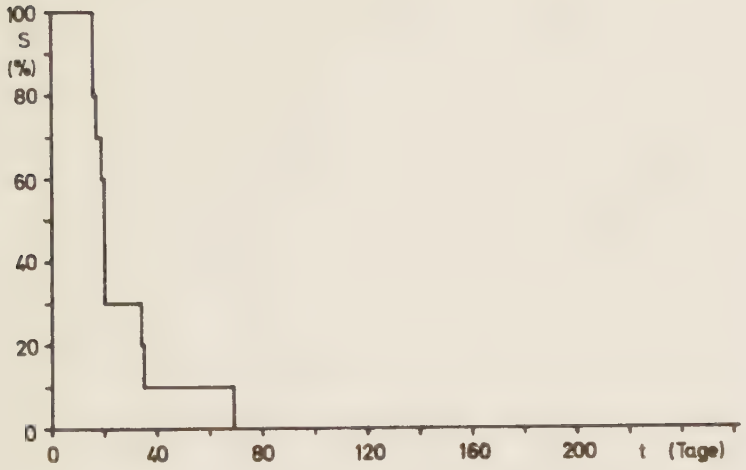


Abbildung 3.5-7e-3: Überlebenskurve Serie 2F/29d
Gesamtdosis 40,00 Gy, 10 Tiere

---

Abbildung 3.5-7f: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 3F/8d: 3 Fraktionen, Intervall 3 bzw. 4 Tage.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (- - - - - -) und untere Grenze (- · - · - · -) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

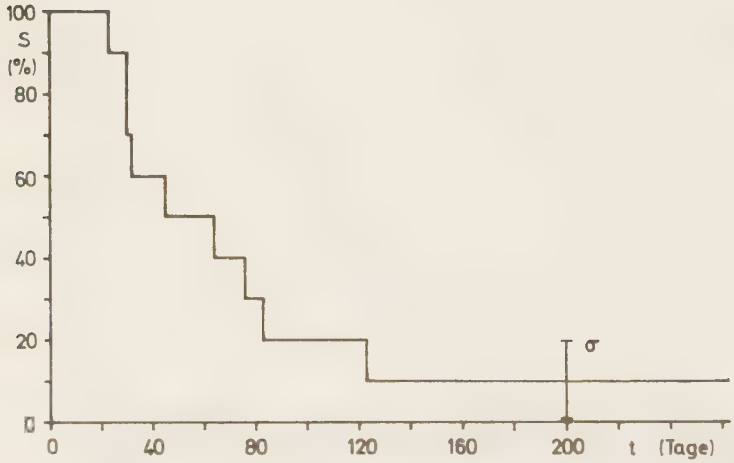


Abbildung 3.5-7f-1: Überlebenskurve Serie 3F/8d
Gesamtdosis 30,00 Gy, 10 Tiere

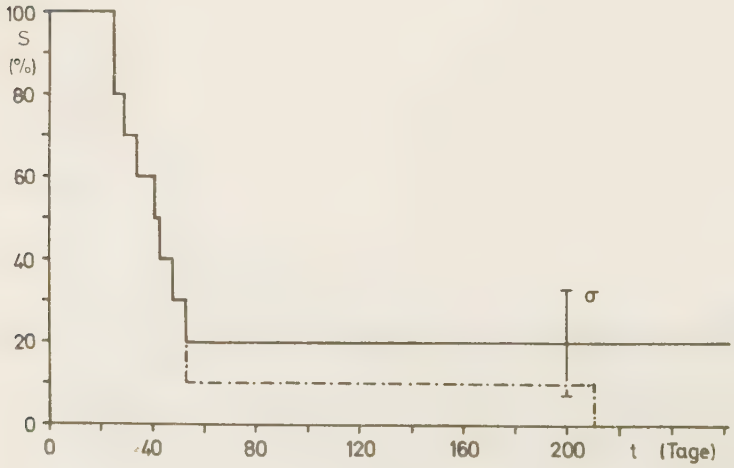


Abbildung 3.5-7f-2: Überlebenskurve Serie 3F/8d
Gesamtdosis 36,00 Gy, 10 Tiere

Abbildung 3.5-7g: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Fraktionierte Bestrahlung, Serie 5F/29d: 5 Fraktionen, Intervall 7 Tage.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

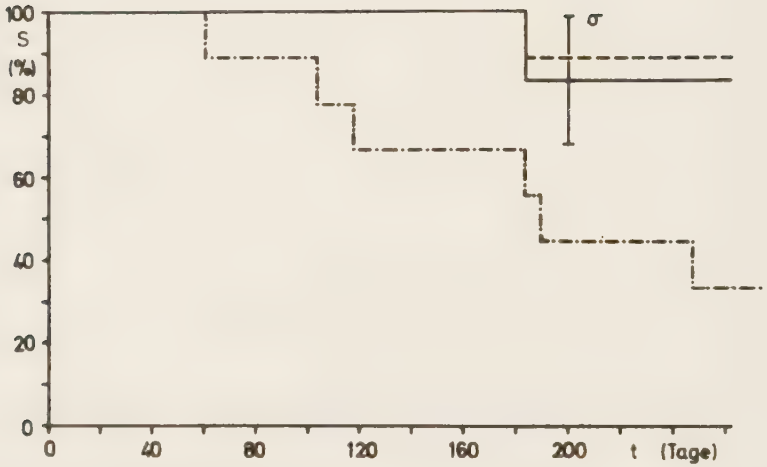


Abbildung 3.5-7g-1: Überlebenskurve Serie 5F/29d
Gesamtdosis 40,00 Gy, 9 Tiere

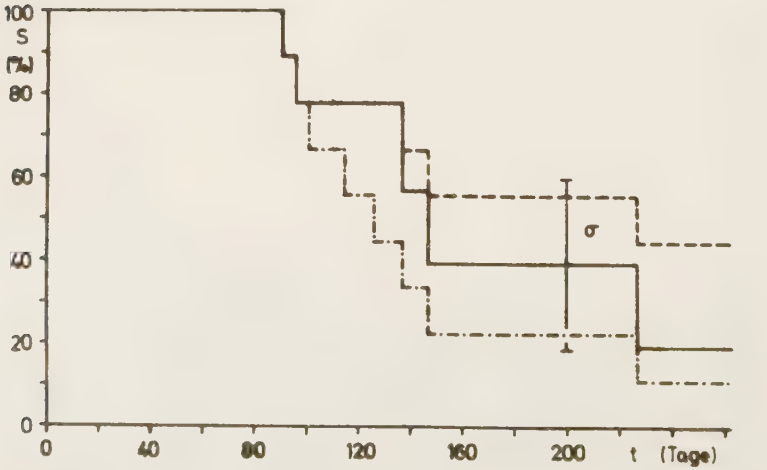


Abbildung 3.5-7g-2: Überlebenskurve Serie 5F/29d
Gesamtdosis 55,00 Gy, 9 Tiere

### 3.5.2. Strahlenempfindlichkeit des Rectums

Im Gegensatz zur Lage des externen Bestrahlungsfelds für das distale Colon descendens von Ratten wurde zur Untersuchung der Strahlenempfindlichkeit des Rectums ein weiter distal gelegenes Bestrahlungsfeld gleicher Größe gewählt, das sich von etwa 10 mm proximal des Anus nach cranial erstreckte (vgl. Abbildung 2.3-5). Es wurde nur Einzeitbestrahlung vorgenommen.

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in Tabelle 3.5-2 aufgeführt. Die Überlebenskurven sind in den Abbildungen 3.5-11 dargestellt, die Dosiseffektkurve in Abbildung 3.5-8. Zum Vergleich ist die Kurve für Einzeitbestrahlung, Serie SD, miteingetragen. Für die LD-50 ergab sich folgender Wert:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| DF | 18,5 | 19,1 | 18,1 | 20,5 |

Die LD-50 ist hier um 1 Gy niedriger als bei der Serie SD. Die Strahlensensibilität des Rectums der Ratte ist somit bezüglich unseres Endpunkts Darmverschluß kaum größer als für das distale Colon descendens.

Bezüglich der Latenzzeit ist die $\mu_{200}$(LD-50) für das Rectum mit ca. 160 Tagen etwas größer, als jene von ca. 130 Tagen für das Colon descendens (Abbildung 3.5-9). Auch $m_{200}$(LD-50) ist für das Rectum höher (Abbildung 3.5-10).

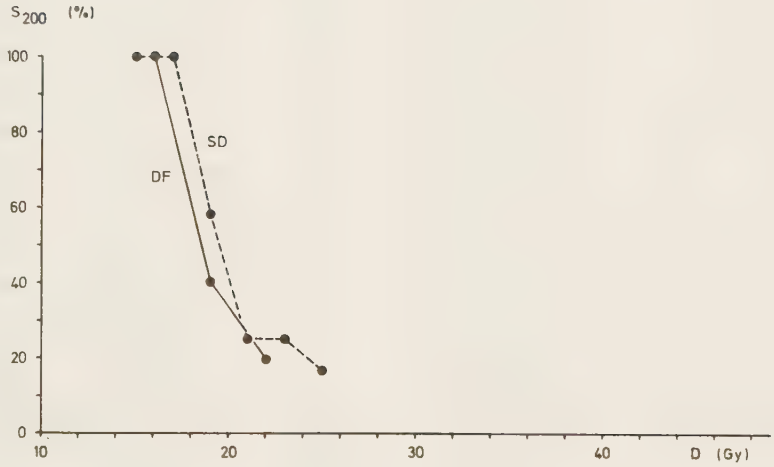


Abbildung 3.5-8: Externe Teilbestrahlung des Rectums von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie DF.

Dosiseffektkurve bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD.

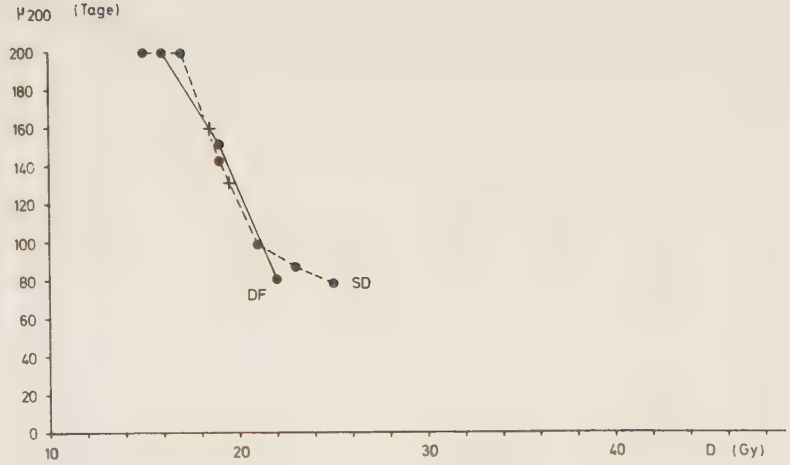


Abbildung 3.5-9: Externe Teilbestrahlung des Rectums von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie DF.

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlung bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

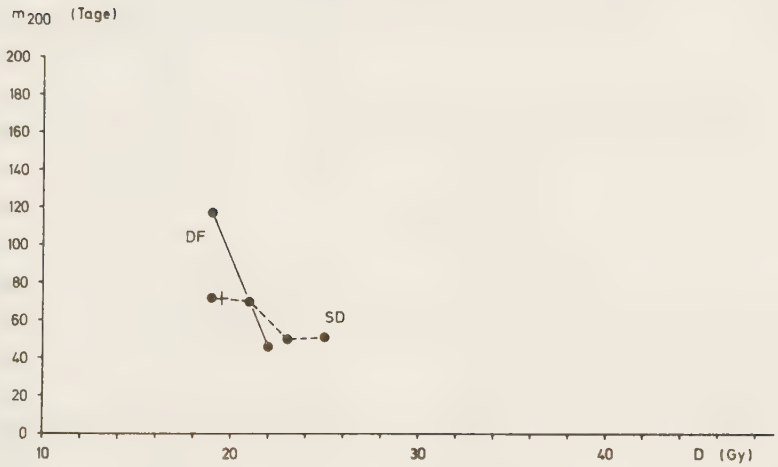


Abbildung 3.5-10 Externe Teilbestrahlung des Rectums von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie DF.

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $m_{200}$(LD-50), soweit definiert, mit (+) gekennzeichnet.

Tabelle 3.5-2: Externe Teilbestrahlung des Rectums von Ratten, Einzeitbestrahlung, Serie DF. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 16,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 19,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 60 | 87 | 117 | 117 | 166 | 175 | 229 | 287 | 312 | |
| E | D | D | D | D | D | D | V | V | V | |

Dosis 22,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 15 | 25 | 34 | 39 | 54 | 54 | 67 | 120 | 278 | 309 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

---

Abbildung 3.5-11: Externe Teilbestrahlung des Rectums von Ratten, Einzeitbestrahlung, Serie DF.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

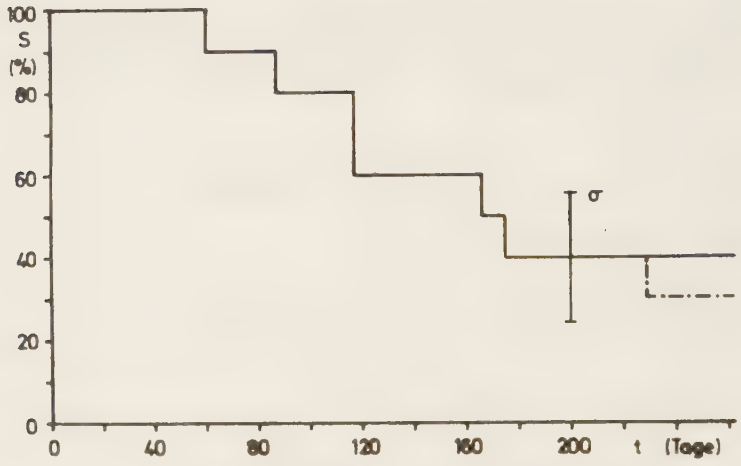


Abbildung 3.5-11-1: Überlebenskurve Serie DF
Dosis 19,00 Gy, 10 Tiere

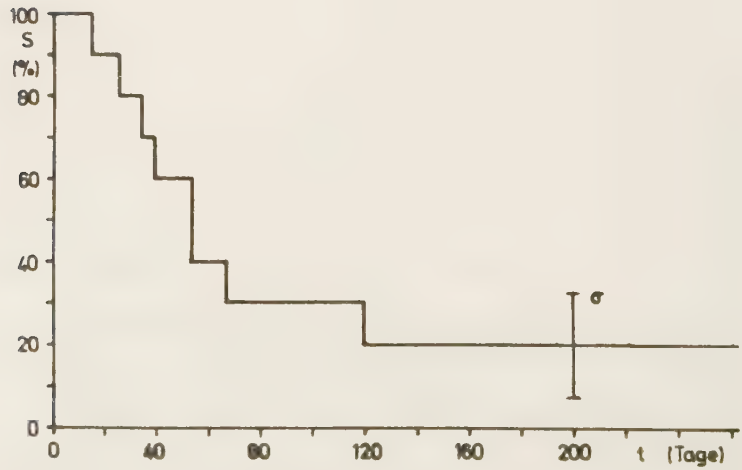


Abbildung 3.5-11-2: Überlebenskurve Serie DF
Dosis 22,00 Gy, 10 Tiere

### 3.5.3. Einfluß des Alters

Um den Einfluß des Alters der Ratten bei Bestrahlung auf die Entstehung eines chronischen Schadens am Enddarm zu überprüfen, wurde das distale Colon descendens weiblicher Wistar-Ratten im Alter von etwa 22 Monaten mit Einzeitdosen bestrahlt. Das Alter der in den anderen Serien verwendeten Tiere lag in der Regel zwischen 4 und 12 Monaten.

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in Tabelle 3.5-3 aufgeführt. Die Überlebenskurven sind in den Abbildungen 3.5-15, die Dosiseffektkurve in Abbildung 3.5-12 gezeigt. Eine LD-50 ließ sich nicht eindeutig gewinnen, da bei diesen Tieren als konkurrierendes Risiko zum Darmverschluß Fälle von Thymus-Lymphom in den Vordergrund traten und da außerdem keine Ratten dieses Alters für eine weitere Dosisgruppe zur Verfügung gestanden hatten. Der Verlauf der Dosiseffektkurve läßt auf folgenden Wert extrapolieren:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| V | ca. 21,0 | 20,3 | 17,4 | 27,0 |

Der Vergleich mit der miteingezeichneten Dosiseffektkurve für die Serie SD läßt auf eine etwas geringere Strahlenempfindlichkeit des Colon descendens älterer Tiere gegenüber dem von jüngeren schließen. Diesem Ergebnis kommt jedoch aufgrund der erwähnten Umstände keine große Aussagekraft zu.

Die Kurven der $\mu_{200}$ (Abbildung 3.5-13) zeigen für alte Ratten gegenüber jüngeren kaum einen Unterschied in der Latenzzeit für die Entwicklung von Darmverschluß nach Teilbestrahlung des distalen Colons. Die diesbezüglichen Medianwerte $m_{200}$ liegen jedoch bei den alten Tieren etwas niedriger (Abbildung 3.5-14).

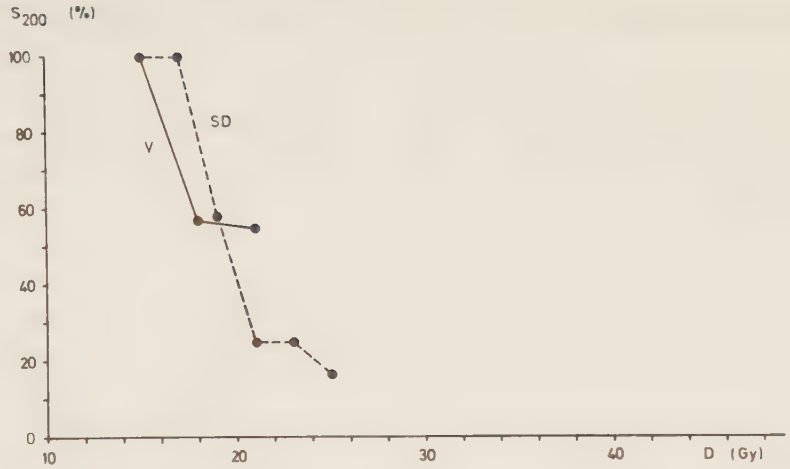


Abbildung 3.5-12: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie V. Einfluß des Alters der Versuchstiere.

Dosiseffektkurve bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD.

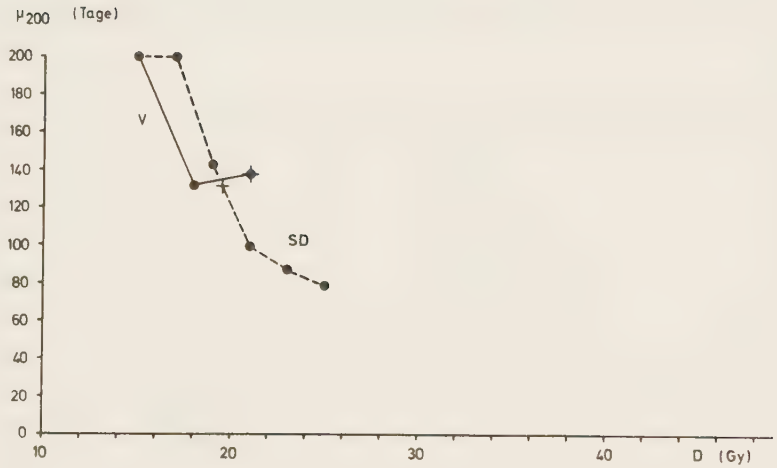


Abbildung 3.5-13: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie V. Einfluß des Alters der Versuchstiere.

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlung bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

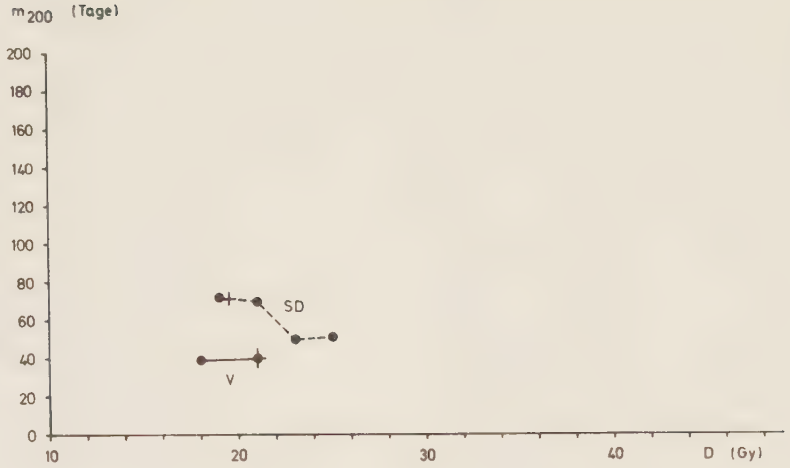


Abbildung 3.5-14: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie V. Einfluß des Alters der Versuchstiere.

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $m_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

Tabelle 3.5-3: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie V. Einfluß des Alters der Versuchstiere auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 15,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 18,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 16 | 21 | 29 | 49 | 78 | 89 | 91 | 105 | 155 | 209 |
| E | D | D | V | D | D | V | V | V | V | D |

Dosis 21,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 13 | 16 | 64 | 65 | 105 | 131 | 173 | 180 | 215 | 236 |
| E | D | D | V | D | V | D | V | V | V | V |

---

Abbildung 3.5-15: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie V. Einfluß des Alters der Versuchstiere auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (- - - - - -) und untere Grenze (- · - · - · -) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

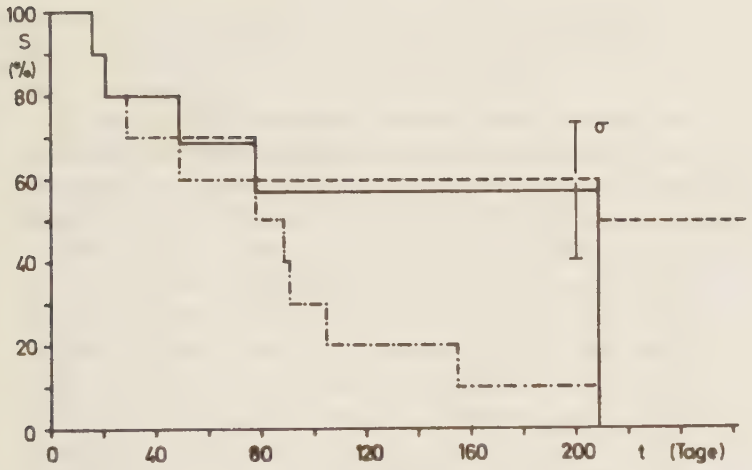


Abbildung 3.5-15-1: Überlebenskurve Serie V
Dosis 18,00 Gy, 10 Tiere

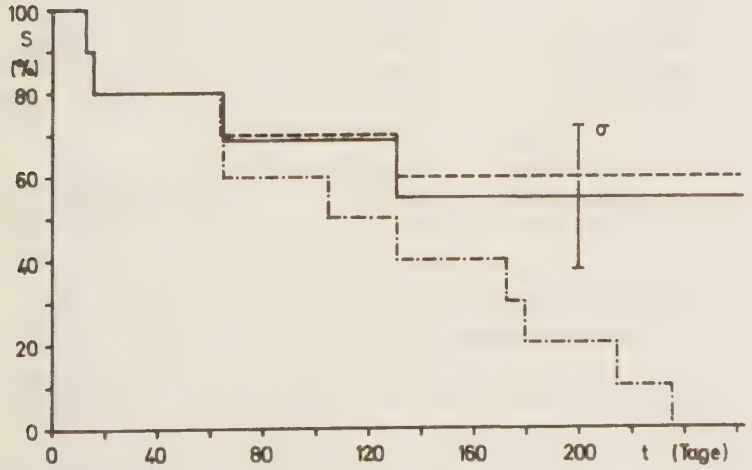


Abbildung 3.5-15-2: Überlebenskurve Serie V
Dosis 21,00 Gy, 10 Tiere

### 3.5.4. Bestrahlung des gedehnten Enddarms

Es sollte die Frage geklärt werden, ob mäßige Dehnung des zu bestrahlenden Colon-descendens-Abschnitts, wie sie bei der intracavitären Bestrahlung zwangsläufig der Fall ist, während externer Bestrahlung zu Hypoxie infolge einer Behinderung der Durchblutung und damit zu einer Erniedrigung der Strahlensensibilität führt. Zu diesem Zweck wurden Ratten bestrahlt, bei denen für die Dauer der Bestrahlung und auch schon während eines Zeitraums von 10 min vorher ein 6 mm dickes Polyäthylen-Rohr über 85 mm Länge in Rectum und Colon descendens eingeführt worden war. Durch die Dimensionierung des Rohrs wurden somit die Verhältnisse bei der intracavitären Bestrahlung simuliert. Es wurde wiederum Einzeitbestrahlung vorgenommen.

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in Tabelle 3.5-4 aufgeführt. Die Überlebenskurven sind in den Abbildungen 3.5-19, die Dosiseffektkurve in Abbildung 3.5-16 dargestellt. Für die LD-50 ergab sich:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| PA 2 | 19,3 | 19,5 | 17,4 | 20,9 |

Die LD-50 ist somit praktisch gleich derjenigen, die ohne Dehnung der Darmwand gewonnen wurde (Serie SD).

Bezüglich der Latenzzeit für das Auftreten der Darm verschlüsse ergibt sich für $/u_{200}$(LD-50) die selbe Aussage, $m_{200}$(LD-50) ist jedoch für den gedehnten

Colon-Abschnitt deutlich höher (Abbildung 3.5-17 bzw. Abbildung 3.5-18).

Man kann also annehmen, daß allein die Dehnung der Darmwand in der oben beschriebenen Weise nicht zur strahlenbiologisch relevanten Hypoxie des Darmgewebes führt.

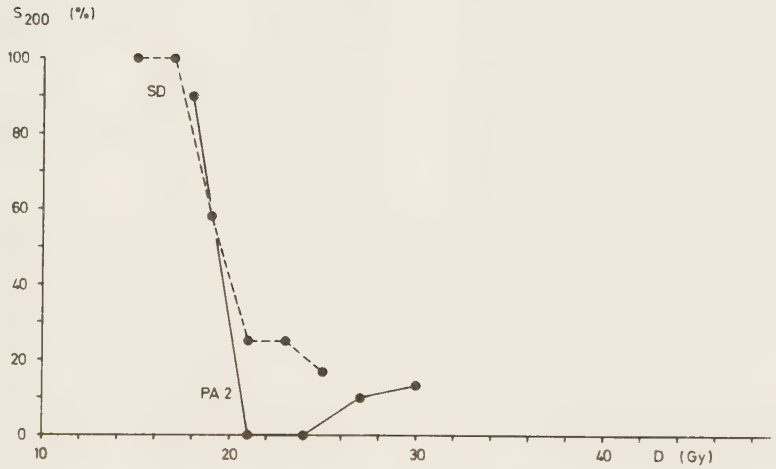


Abbildung 3.5-16: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie PA 2. Einfluß der Dehnung des distalen Colons während der Bestrahlung.

Dosiseffektkurve bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD.

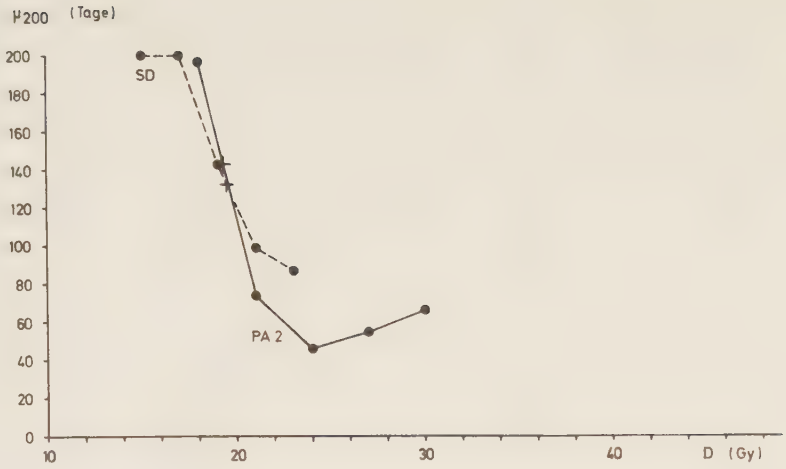


Abbildung 3.5-17: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie PA 2. Einfluß der Dehnung des distalen Colons während der Bestrahlung.

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlung bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

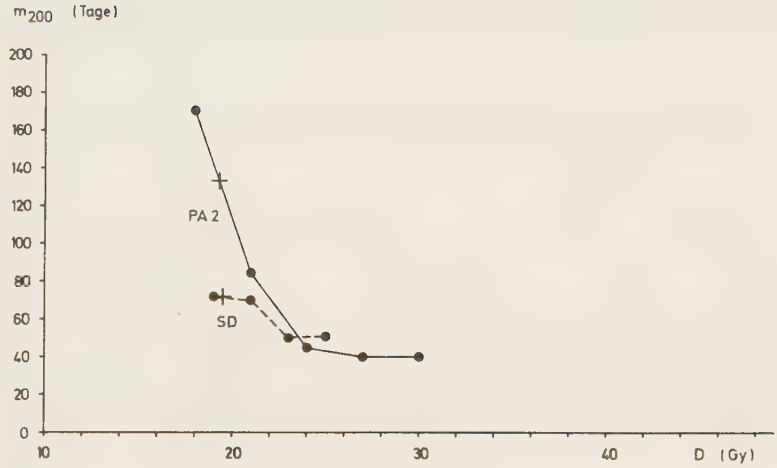


Abbildung 3.5-18: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serie PA 2. Einfluß der Dehnung des distalen Colons während der Bestrahlung.

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $m_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

Tabelle 3.5-4: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie PA 2. Einfluß der Dehnung des Colon descendens während der Bestrahlung auf die Strahlenempfindlichkeit. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 18,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 171 | 237 | 294 | 305 | | | | | | |
| E | D | V | V | D | | | | | | |

Dosis 21,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 32 | 36 | 55 | 76 | 83 | 85 | 85 | 90 | 90 | 91 |
| E | D | D | D | V | V | V | D | D | D | D |

Dosis 24,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 27 | 30 | 30 | 31 | 38 | 52 | 57 | 59 | 64 | 71 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | D |

Dosis 27,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 29 | 33 | 33 | 33 | 40 | 44 | 44 | 47 | 49 | 58 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V |

Dosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 33 | 33 | 35 | 38 | 40 | 41 | 52 | 66 | 66 | 236 |
| E | D | D | D | D | D | D | V | D | D | V |

Abbildung 3.5-19: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie PA 2. Einfluß der Dehnung des Colon descendens während der Bestrahlung auf die Strahlenempfindlichkeit.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

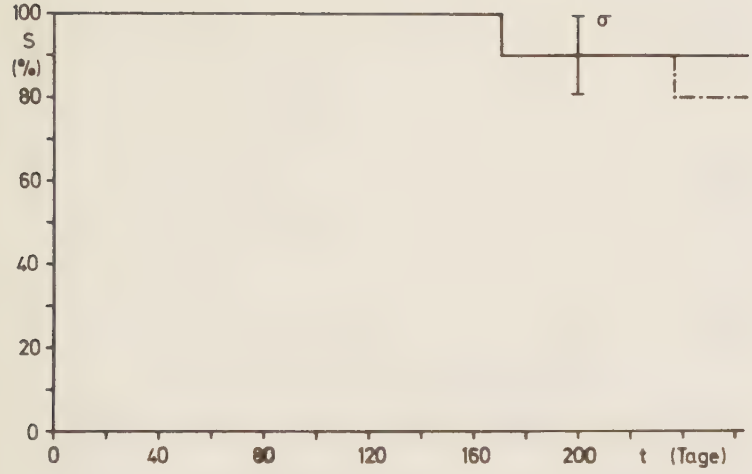


Abbildung 3.5-19-1: Überlebenskurve Serie PA 2
Dosis 18,00 Gy, 10 Tiere

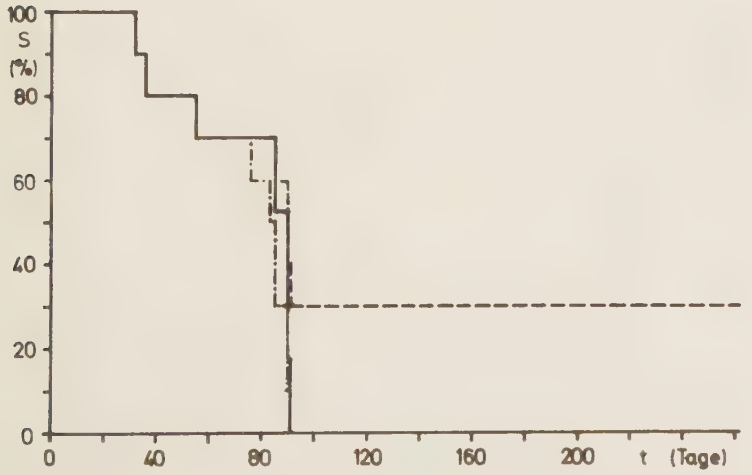


Abbildung 3.5-19-2: Überlebenskurve Serie PA 2
Dosis 21,00 Gy, 10 Tiere

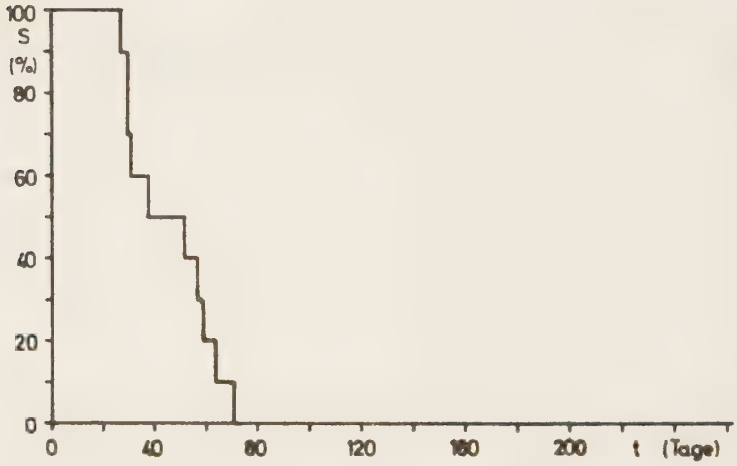


Abbildung 3.5-19-3: Überlebenskurve Serie PA 2
Dosis 24,00 Gy, 10 Tiere

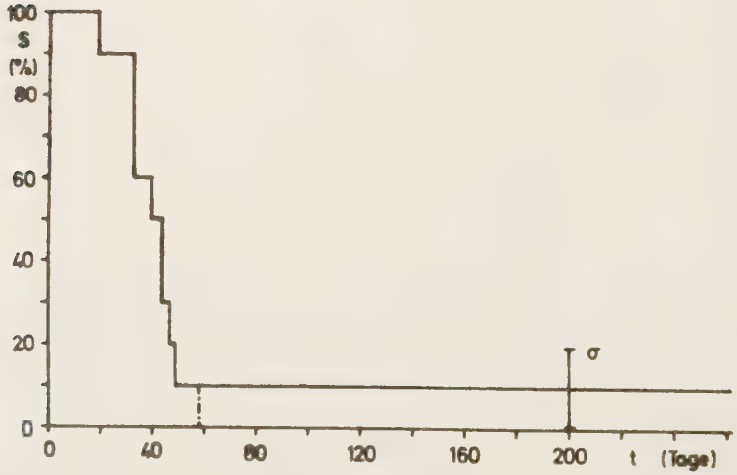


Abbildung 3.5-19-4: Überlebenskurve Serie PA 2
Dosis 27,00 Gy, 10 Tiere

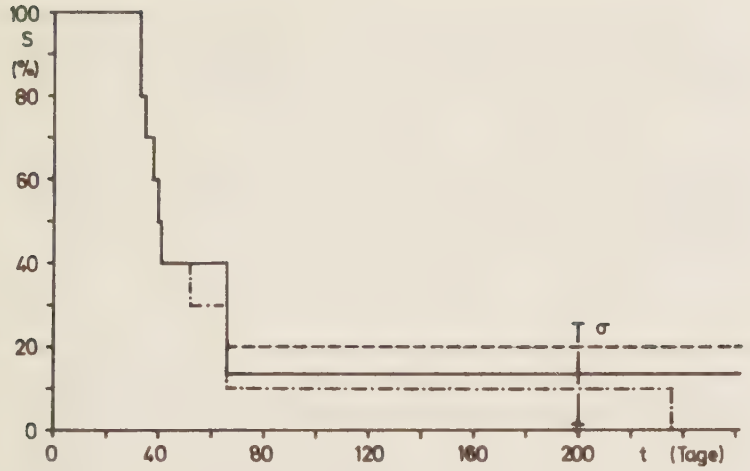


Abbildung 3.5-19-3: Überlebenskurve Serie PA 2
Dosis 30,00 Gy, 10 Tiere

### 3.5.5. Kombination der Bestrahlung mit Adriamycin

Die Kombinationstherapie mit Zytostatika verstärkt akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie (Phillips /38/). Zu untersuchen war hier, ob auch chronische Nebenwirkungen verstärkt werden. Als Modell wurde die Kombination mit dem derzeit besonders häufig verwendeten Zytostatikum Adriamycin gewählt und speziell die Auswirkungen auf den Enddarm der Ratte geprüft.

Über die Dosierung von Adriamycin bei Donryu-Ratten gilt nach Hoshino /25/: Die maximal tolerierte Dosis beträgt 4 mg/kg Körpergewicht, die minimal wirksame Dosis auf das Yoshida-Sarkom dieser Rattenart beträgt 0,01 mg/kg KG, die optimal wirksame Dosis ist dabei 1 mg/kg KG.

Unter der Annahme, diese Angaben träfen in etwa auch für Wistar-Ratten zu, wurde zunächst ein Vorversuch zur Toxizitätsprüfung durchgeführt, wobei 4 Tieren 4 mg/kg KG Adriamycin (Adriblastin$^{R}$), gelöst in isotonischer Kochsalzlösung, intraperitoneal gegeben wurde. Alle 4 Tiere überlebten ohne äußere Anzeichen einer Schädigung.

Zur Versuchsdurchführung wurde dann den Ratten 2 h vor Bestrahlung 3 mg/kg KG Adriamycin in der genannten Weise verabreicht. Der ganze Versuch wurde wegen seines unerwarteten Ergebnisses nach etwa einem halben Jahr wiederholt, so daß zu dieser Untersuchung die Daten aus zwei Versuchsreihen vorliegen.

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in Tabelle 3.5-5a und 3.5-5b aufge-

führt. Die Überlebenskurven sind in den Abbildungen 3.5-23a und 3.5-23b, die Dosiseffektkurven in Abbildung 3.5-20 dargestellt. Für die LD-50-Werte ergab sich:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| CM | 18,4 | 18,7 | 17,9 | 19,8 |
| CM 2 | 19,8 | 20,2 | 19,5 | 21,3 |

Beide LD-50-Werte weichen von demjenigen der Serie SD um weniger als +/- 6% ab. Das bedeutet, daß in unserem Testsystem die Empfindlichkeit des Enddarms bezüglich des chronischen Strahlenschadens durch Adriamycin praktisch nicht beeinflußt wird.

Für die Latenzzeit ergibt sich aus dem Verlauf der $/^{u}_{200}$ (Abbildung 3.5-21), daß die $/^{u}_{200}$(LD-50) bei beiden Serien um ca. 20 größer ist, als bei der Serie SD. Auch die $m_{200}$(LD-50)-Werte waren bei Kombination der Bestrahlung mit Adriamycin etwas höher als bei der Serie SD (Abbildung 3.5-22). Das heißt, die Latenzzeit für den letalen Darmverschluß nach Bestrahlung eines Enddarmabschnitts der Ratte zeigt die Tendenz, durch Adriamycin verlängert zu werden.

Zum Sektionsbefund der Ratten bei diesen Serien ist anzumerken, daß fast alle Tiere, die Adriamycin erhalten hatten, eine große, schwarzrote Leber mit stumpfen bis runden Lappenrändern hatten. Meistens wiesen die Tiere auch eine mäßige Menge von klarem Ascites auf. Das Herz erschien gegenüber der Norm etwas vergrößert. Es bietet sich an, den Leberbefund als Stauungsleber

aufgrund einer toxischen Cardiomyopathie durch Adriblastin zu deuten. Histologisch war jedoch weder an der Leber, noch am Herzen ein besonders auffälliger pathologischer Befund zu erheben.

Auch peritoneale Verklebungen und kleine intraabdominelle Fettgewebsnekrosen kamen meistens vor und wurden als lokale Wirkung der Adriamycin-Lösung gedeutet.

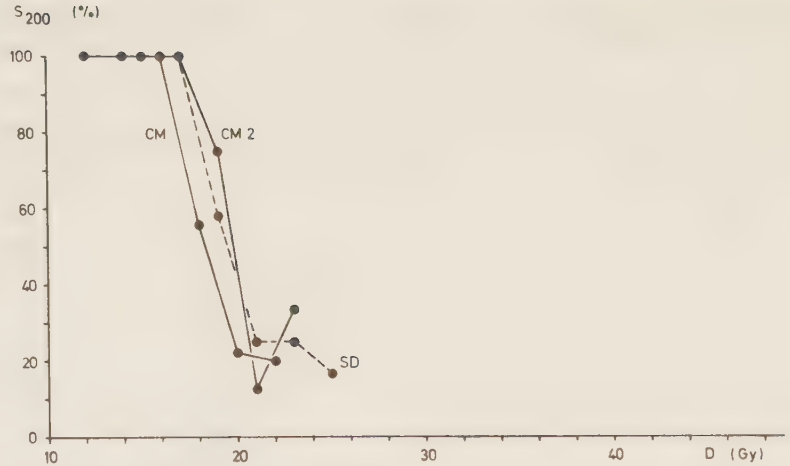


Abbildung 3.5-20: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serien CM und CM 2. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor Bestrahlung).

Dosiseffektkurve bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD.

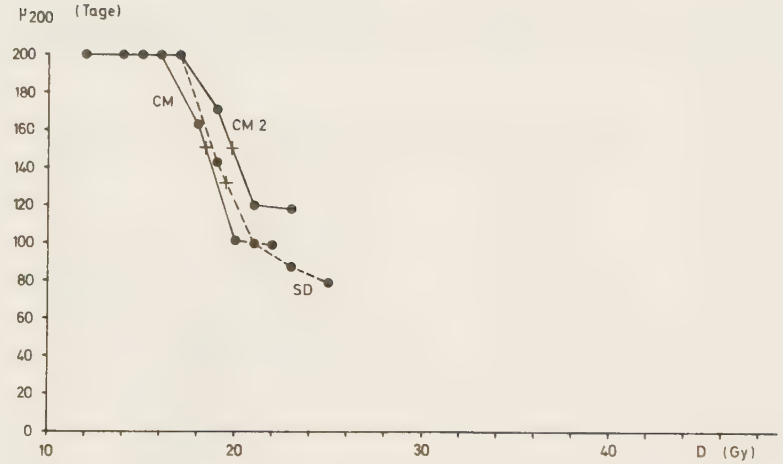


Abbildung 3.5-21: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serien CM und CM 2. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor Bestrahlung).

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlung bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

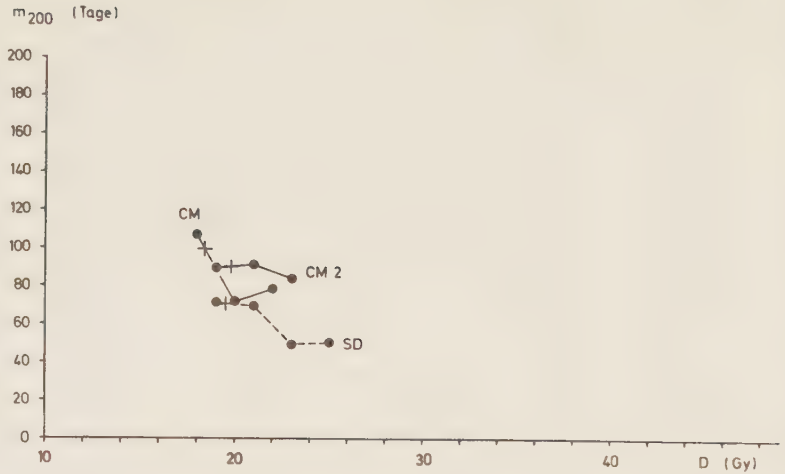


Abbildung 3.5-22: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung Serien CM und CM 2. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor Bestrahlung).

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. Zum Vergleich miteingezeichnet das Ergebnis der Serie SD. $m_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

Tabelle 3.5-5a: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie CM. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor der Bestrahlung) auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 12,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 14,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 16,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 271 | 317 | 341 | 385 | 457 | 504 | 505 | | | |
| E | V | V | D | D | V | V | V | | | |

Dosis 18,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 12 | 91 | 95 | 119 | 167 | 272 | 272 | 302 | 323 | 372 |
| E | V | D | D | D | D | V | V | V | V | V |

Dosis 20,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 15 | 36 | 61 | 61 | 72 | 72 | 77 | 134 | 225 | 634 |
| E | V | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

Dosis 22,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 25 | 38 | 49 | 79 | 80 | 81 | 86 | 151 | 227 | 326 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

Tabelle 3.5-5b: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie CM 2. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor der Bestrahlung) auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 15,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 21 | 113 | 217 | 255 | 263 | 326 | 395 | 429 | 440 | 451 | 452 | |
| E | V | V | V | V | V | V | V | V | V | D | V | |

Dosis 17,00 Gy, 12 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 19,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 74 | 90 | 90 | 193 | 219 | 247 | 276 | 283 | 283 | 302 | 324 | 365 |
| E | D | D | D | V | V | V | V | V | V | V | V | V |

Dosis 21,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 61 | 71 | 82 | 84 | 90 | 94 | 104 | 113 | 160 | 167 | 192 | 202 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | D | V | D | V |

Dosis 23,00 Gy, 12 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 38 | 39 | 45 | 83 | 88 | 101 | 102 | 123 | 195 | 318 | 347 | 376 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V | V | V |

Abbildung 3.5-23a: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie CM. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor der Bestrahlung) auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

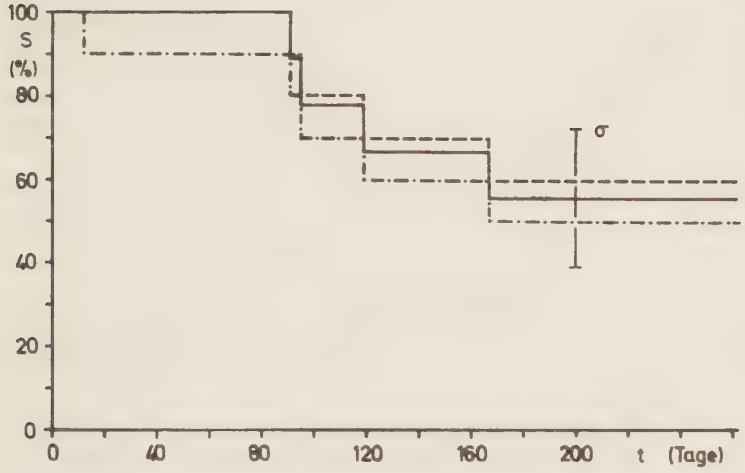


Abbildung 3.5-23a-1: Überlebenskurve Serie CM
Dosis 18,00 Gy, 10 Tiere

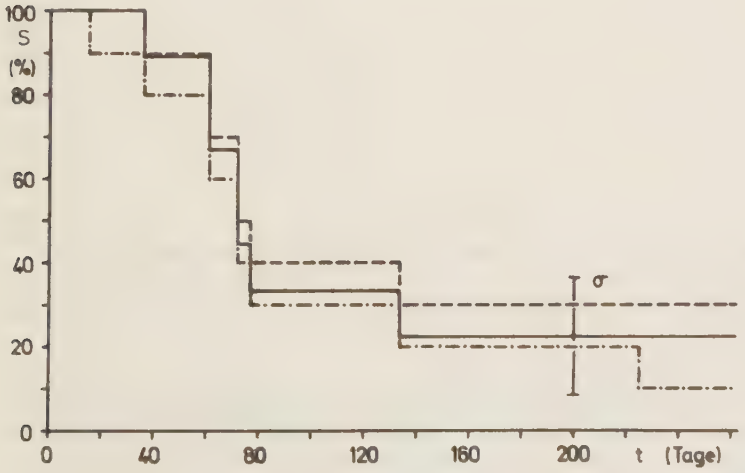


Abbildung 3.5-23a-2: Überlebenskurve Serie CM
Dosis 20,00 Gy, 10 Tiere

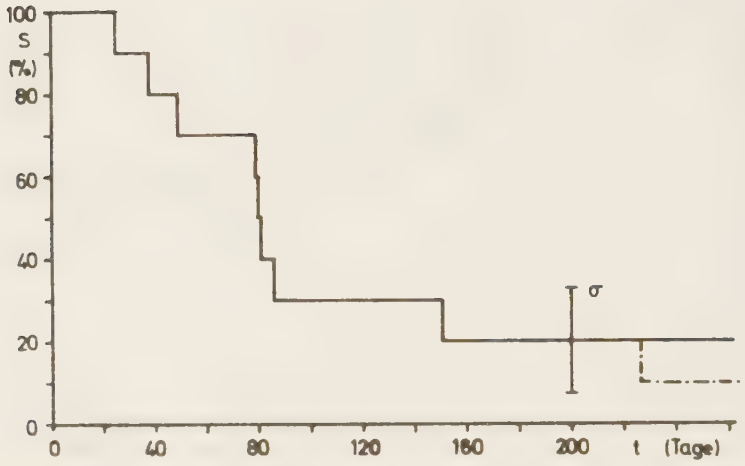


Abbildung 3.5-23a-3: Überlebenskurve Serie CM
Dosis 22,00 Gy, 10 Tiere

---

Abbildung 3.5-23b: Externe Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie CM 2. Einfluß von Adriamycin (3 mg/kg KG, 2 h vor der Bestrahlung) auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

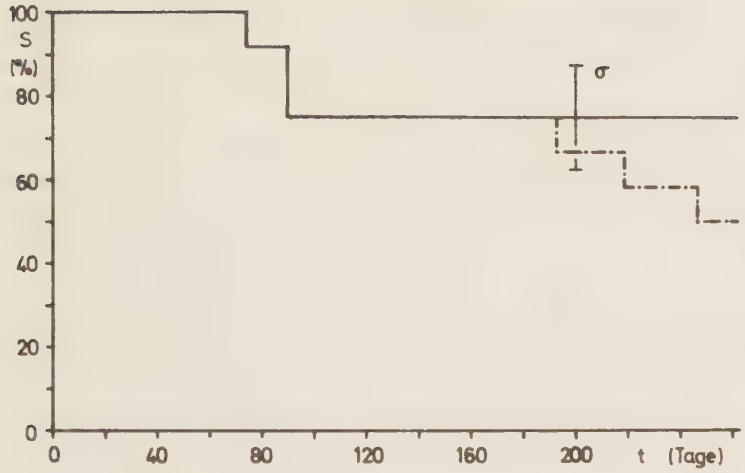


Abbildung 3.5-23b-1: Überlebenskurve Serie CM 2
Dosis 19,00 Gy, 12 Tiere

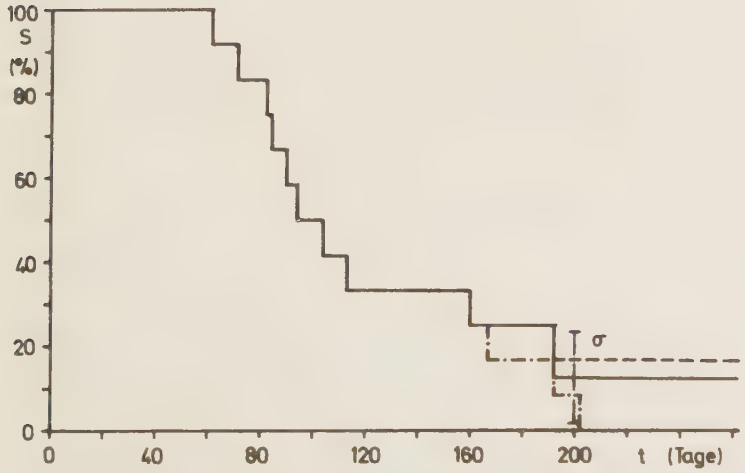


Abbildung 3.5-23b-2: Überlebenskurve Serie CM 2
Dosis 21,00 Gy, 12 Tiere

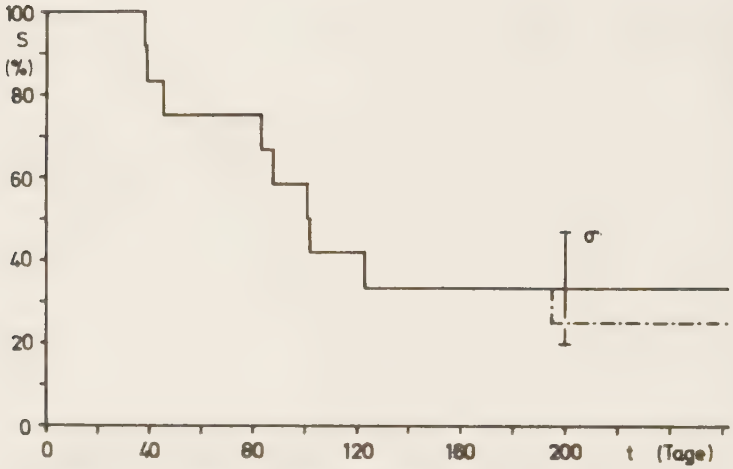


Abbildung 3.5-23b-3: Überlebenskurve Serie CM 2
Dosis 23,00 Gy, 12 Tiere

## 3.6. Darmverschluß bei intracavitärer Bestrahlung

### 3.6.1. Volumeneffekt

Um den Volumeneffekt zu untersuchen, wurde mit der beschriebenen Afterloading-Technik Einzeitbestrahlung des Colon descendens von Ratten bei verschieden langen Quellenweglängen vorgenommen.

Die Dosis in der intracavitär bestrahlten Darmwand hat ihr Maximum etwa im Mittelpunkt der Quellenbewegung und nimmt zu beiden Seiten hiervon zunächst gering, in der Nähe der Quellen-Umkehrpunkte stark ab, wie im Abschnitt "Material und Methoden" gezeigt. Das für die untersuchten biologischen Auswirkungen relevante Bestrahlungsfeld ist somit schlechter definiert, als bei externer Bestrahlung. Wählt man als engeres Bestrahlungsvolumen den Bereich des Quellenwegs, in dem die Dosis über 90% der Nominaldosis beträgt, so ergeben sich aus den Densitometerkurven (Abbildungen 2.3-8) für die verschiedenen Quellenweglängen L folgende effektive Bereiche $L_{eff}$ (mit einer Genauigkeit von ca. +/- 5%):

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| L [mm] : | 0 | 10 | 22,5 | 35 | 50 |
| $L_{eff}$ [mm]: | 2,5 | 8,5 | 15 | 28 | 37 |

Das effektiv bestrahlte Darmvolumen ist bei Quellenweglänge L = 35 mm am ehesten mit dem extern bestrahlten Darmbereich (etwa 24 mm Länge) zu vergleichen.

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in den Tabellen 3.6-1a bis 3.6-1e

aufgeführt. Die Überlebenskurven sind in den Abbildungen 3.6-4a bis 3.6-4e, die Dosiseffektkurven in Abbildung 3.6-1 dargestellt. Für die einzelnen LD-50-Werte ergab sich:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| A/L=50 | 22,5 | 22,5 | 21,6 | 24,2 |
| A/L=35 | 33,0 | 33,7 | 31,5 | 38,4 |
| A/L=22,5 | 32,5 | 34,5 | 31,0 | 44,1 |
| A/L=10 | > 50 | ---- | 0 | $\infty$ |
| A/L= 0 | > 65 | 82,5 | 0 | $\infty$ |

Das bedeutet, daß die LD-50 stark abhängig ist von der Länge des bestrahlten Colon descendens-Abschnitts, und zwar steigt bei gleicher Dosis die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Darmverschluß mit der Länge des Bestrahlungsfeldes. Dies ist wiederum aus der Pathogenese unseres Endpunkts verständlich: Eine lange Erosionszone mit einem zugehörigen Submucosa-Bereich, in dem Fibrose und Gefäßschäden eine minderwertige Unterlage für die Reepithelisierung bieten, dekompensiert leichter zum Ulcus, als eine kurze.

Der etwa gleiche LD-50-Wert für die Serien A/L=35 und A/L=22,5 ist am ehesten als Folge statistischer Variabilität zu betrachten. Bei den Serien A/L=10 und A/L=0 wurde im untersuchten Dosisbereich kein 50%-Wert der Überlebensrate erreicht. Es ist jedoch anzunehmen, daß ein solcher Wert bei genügend hoher Nominaldosis zu erreichen ist, da aufgrund des glockenförmigen Dosisverlaufs in der bestrahlten Darmwand mit steigender Maximaldosis auch die Länge des Darmabschnitts zunimmt, in dem die Bestrahlung pathologische Wirkungen

hat. Bei vorgegebener Quellenaktivität läßt sich allerdings stets ein Randbereich des Bestrahlungsfelds angeben, in dem nur noch protrahierte Bestrahlung stattfindet.

Die LD-50 bei der externen Einzeitbestrahlung liegt deutlich niedriger, als bei der vom Bestrahlungsvolumen her vergleichbaren Serie A/L=35. Als Ursache dafür ist hauptsächlich Hypoxie des Darmgewebes während der intracavitären Bestrahlung zu diskutieren.

Bezüglich der Latenzzeit läßt sich die Tendenz erkennen, daß, abgesehen vom Wert bei Serie A/L=22,5, die $/^{u}_{200}$(LD-50) mit zunehmender Länge des Bestrahlungsfelds abnimmt, d. h. Darmverschluß tritt früher auf (Abbildung 3.6-2). Die $m_{200}$(LD-50)-Werte (Abbildung 3.6-3) zeigen einen solchen Zusammenhang nicht auf.

### 3.6.2. Protrahierte Bestrahlung

Um die Empfindlichkeit des Colon descendens der Ratte gegenüber protrahierter Bestrahlung zu untersuchen, wurden bei intracavitärer Bestrahlungstechnik mit Quellenweg L = 35 mm außer den sonst applizierten hohen Dosisraten von über 2 Gy/min auch niedrige Dosisraten zwischen 0,28 und 0,19 Gy/min angewandt.

Die Reihenfolge und die Zeitpunkte der Ereignisse nach Bestrahlung sind in Tabelle 3.6-2 aufgeführt. Die Überlebenskurven sind in den Abbildungen 3.6-5 dargestellt, die Dosiseffektkurve ist in Abbildung 3.6-1 miteingezeichnet. Für die LD-50 ergab sich:

| Serie | LD-50 (Gy) graphisch | LD-50 (Gy) Logit | 90% Vertrauensbereich (Gy) | |
|---|---|---|---|---|
| LDR-35 | 30,0 | 32,5 | 29,8 | 36,1 |

Die im untersuchten Bereich niedriger Dosisrate erzielte LD-50 war damit gegen alle Erwartungen sogar etwas niedriger, als bei Bestrahlung des gleichen Volumens mit hoher Dosisrate. Auch dieses Ergebnis läßt an hypoxische Bedingungen bei der intracavitären Darmbestrahlung denken, da zumindest bei Tumoren die Reparatur des subletalen Strahlenschadens und die Reoxygenierung hypoxischer Zellen konkurrierende Prozesse während der protrahierten Bestrahlung darstellen.

Für die Latenzzeit ergab sich bezüglich der Größe von $u_{200}$(LD-50) (Abbildung 3.6-2) bei dieser Serie mit protrahierter Bestrahlung kein wesentlicher Unterschied zur Vergleichsserie mit hoher Dosisrate, wohingegen $m_{200}$(LD-50) bei der protrahierten Bestrahlung deutlich höher lag (Abbildung 3.6-3).

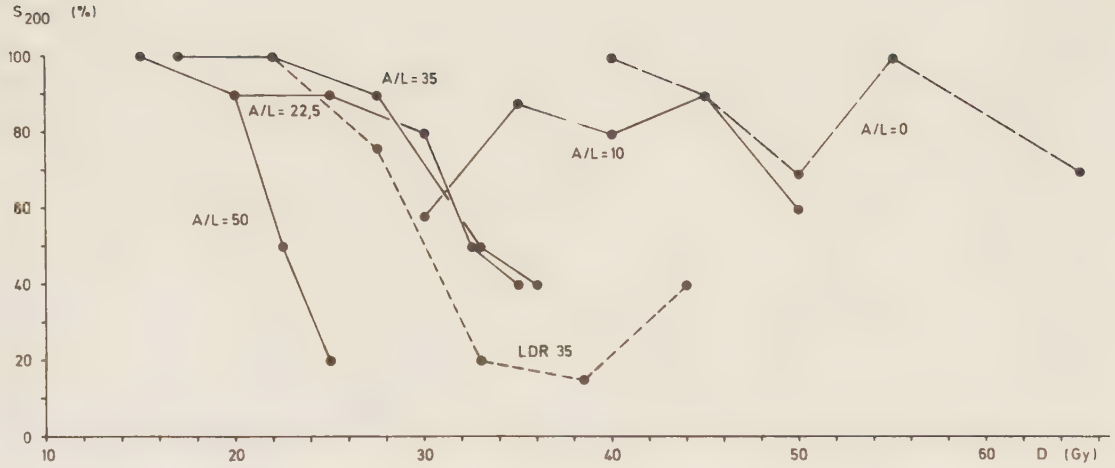


Abbildung 3.6-1: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung. Bei hoher Dosisrate (über 2 Gy/min) Quellenbewegung über Strecken L = 0; 10; 22,5; 35; 50 mm (Serien A/L=...). Bei niedriger Dosisrate (0,19 - 0,28 Gy/min) Quellenbewegung über eine Strecke L = 35 mm (Serie LDR 35).

Dosiseffektkurven bezüglich des klinischen Endpunkts Darmverschluß: Überlebensrate $S_{200}$ gemäß Grenzproduktverfahren nach einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D.

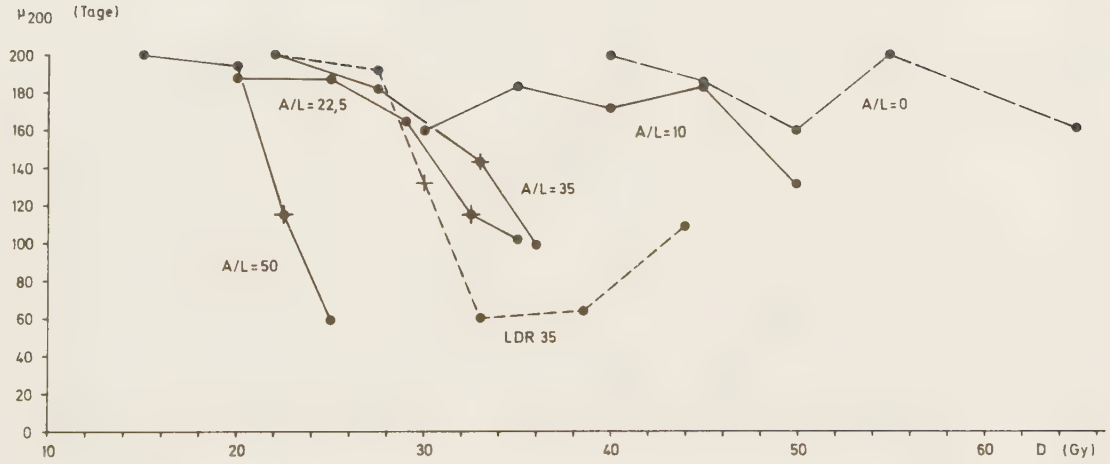


Abbildung 3.6-2: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung. Bei hoher Dosisrate (über 2 Gy/min) Quellenbewegung über Strecken L = 0; 10; 22,5; 35; 50 mm (Serien A/L=...). Bei niedriger Dosisrate (0,19 - 0,28 Gy/min) Quellenbewegung über eine Strecke L = 35 mm (Serie LDR 35).

Mittlere Überlebenszeit $/u_{200}$ nach Bestrahlung bei einer Beobachtungszeit von 200 Tagen, in Abhängigkeit von der Dosis D. $/u_{200}$(LD-50) mit (+) gekennzeichnet.

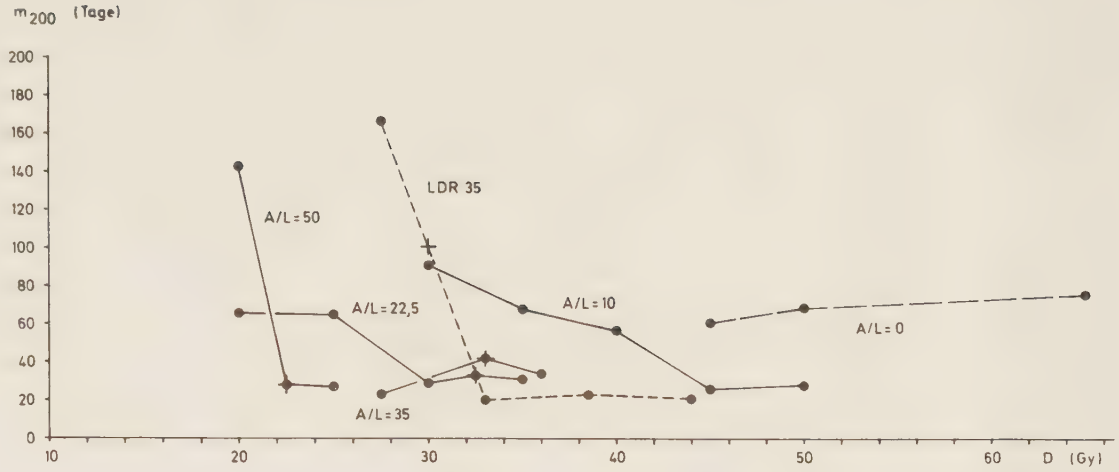


Abbildung 3.6-3: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten, Einzeitbestrahlung. Bei hoher Dosisrate (über 2 Gy/min) Quellenbewegung über Strecken L = 0; 10; 22,5; 35; 50 mm (Serien A/L=...). Bei niedriger Dosisrate (0,19 - 0,28 Gy/min) Quellenbewegung über eine Strecke L = 35 mm (Serie LDR 35).

Median $m_{200}$ der Zeitpunkte des Auftretens von Darmverschluß innerhalb einer Beobachtungszeit von 200 Tagen nach Bestrahlung, in Abhängigkeit von der Dosis D. $m_{200}$(LD-50), soweit definiert, mit (+) gekennzeichnet.

Tabelle 3.6-1a: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=0. Stehende Quelle, Dosisrate über 2,00 Gy/min. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 40,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 45,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 61 | 312 | 313 | | | | | | | |
| E | D | V | V | | | | | | | |

Dosis 50,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 57 | 69 | 77 | 84 | 165 | 266 | 276 | 315 | | |
| E | D | D | V | D | V | V | V | D | | |

Dosis 55,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 65,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 65 | 76 | 77 | 300 | 309 | 333 | | | | |
| E | D | D | D | V | V | V | | | | |

Tabelle 3.6-1b: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=10. Amplitude der Quellenbewegung 10 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 34 | 76 | 107 | 179 | 188 | 229 | 284 | 340 | | |
| E | D | D | D | V | D | V | V | V | | |

Dosis 35,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 68 | 68 | 326 | 342 | | | | | | |
| E | V | D | V | D | | | | | | |

Dosis 40,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 57 | 58 | 230 | 320 | | | | | | |
| E | D | D | V | V | | | | | | |

Dosis 45,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 26 | 238 | 329 | 336 | | | | | | |
| E | D | V | V | V | | | | | | |

Dosis 50,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 21 | 24 | 33 | 33 | 241 | 276 | 332 | | | |
| E | D | D | D | D | V | V | V | | | |

Tabelle 3.6-1c: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=22,5. Amplitude der Quellenbewegung 22,5 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 20,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 66 | 307 | 329 | 329 | 342 | 342 | | | | |
| E | D | D | V | V | V | V | | | | |

Dosis 25,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 65 | 71 | 203 | 245 | 289 | | | | | |
| E | D | V | D | D | V | | | | | |

Dosis 30,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 27 | 31 | 171 | 298 | 313 | 314 | | | | |
| E | D | D | V | V | D | V | | | | |

Dosis 32,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 24 | 25 | 33 | 33 | 40 | 266 | | | | |
| E | D | D | D | D | D | V | | | | |

Dosis 35,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 25 | 25 | 27 | 35 | 41 | 69 | 299 | | | |
| E | D | D | D | D | D | D | V | | | |

Tabelle 3.6-1d: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=35. Amplitude der Quellenbewegung 35 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 16,50 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 22,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 208 | 254 | 308 | 320 | | | | | | |
| E | D | V | V | V | | | | | | |

Dosis 27,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 23 | 187 | 280 | 288 | 308 | 311 | 327 | | | |
| E | D | V | V | V | V | V | D | | | |

Dosis 33,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 30 | 37 | 42 | 134 | 191 | 195 | 289 | 336 | | |
| E | D | D | D | D | D | V | V | V | | |

Dosis 36,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 25 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 238 | 286 | 298 | |
| E | D | D | D | D | D | D | V | D | V | |

Tabelle 3.6-1e: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=50. Amplitude der Quellenbewegung 50 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min. Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 10,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 15,00 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 20,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 143 | 313 | 322 | 353 | | | | | | |
| E | D | V | V | V | | | | | | |

Dosis 22,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 24 | 24 | 28 | 29 | 43 | 294 | 317 | 320 | | |
| E | D | D | D | D | D | V | V | V | | |

Dosis 25,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 14 | 15 | 17 | 25 | 27 | 27 | 27 | 34 | 195 | 280 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | V | D |

Tabelle 3.6-2: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie LDR-35. Amplitude der Quellenbewegung 35 mm, Dosisrate 0,19 - 0,28 Gy (protahierte Bestrahlung). Reihenfolge i und Zeitpunkte t (Tage) der Ereignisse E (Darmverschluß D bzw. Verlust V) nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen.

Dosis 16,50 Gy, 10 Tiere: Kein Darmverschluß

Dosis 27,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 62 | 154 | 160 | 180 | 243 | 273 | | | | |
| E | V | D | V | D | V | V | | | | |

Dosis 33,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 13 | 19 | 19 | 19 | 21 | 21 | 23 | 63 | 120 | 346 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | D | V | V |

Dosis 38,50 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 14 | 17 | 18 | 20 | 26 | 27 | 28 | 62 | 128 | 269 |
| E | D | D | D | D | D | D | D | V | D | V |

Dosis 44,00 Gy, 10 Tiere

| i | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| t | 15 | 18 | 21 | 22 | 27 | 190 | 232 | 291 | 302 | 304 |
| E | D | D | D | D | D | D | V | V | V | V |

Abbildung 3.6-4a: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=0. Stehende Quelle, Dosisrate über 2,00 Gy/min.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

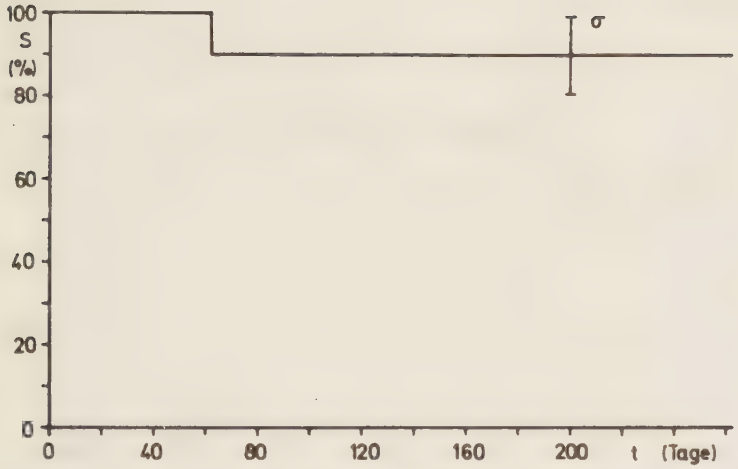


Abbildung 3.6-4a-1: Überlebenskurve Serie A/L=0
Dosis 45,00 Gy, 10 Tiere

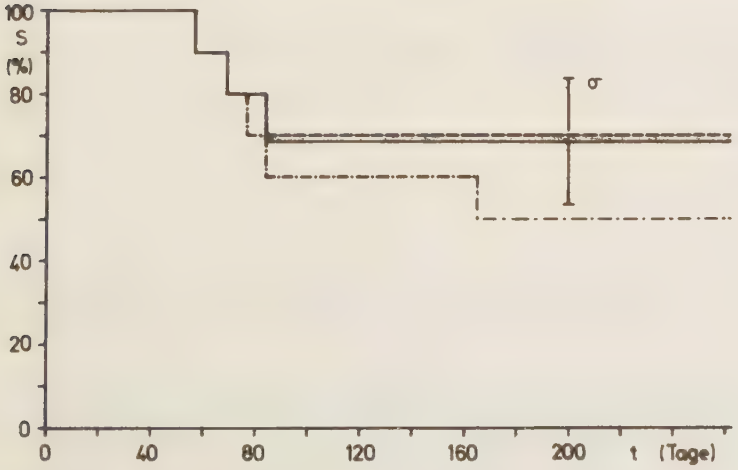


Abbildung 3.6-4a-2: Überlebenskurve Serie A/L=0
Dosis 50,00 Gy, 10 Tiere

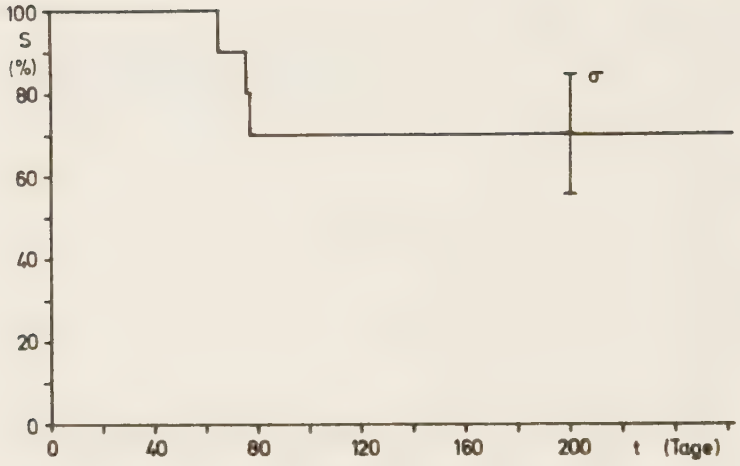


Abbildung 3.6-4a-3: Überlebenskurve Serie A/L=0
Dosis 65,00 Gy, 10 Tiere

---

Abbildung 3.6-4b: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=10. Amplitude der Quellenbewegung 10 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung σ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

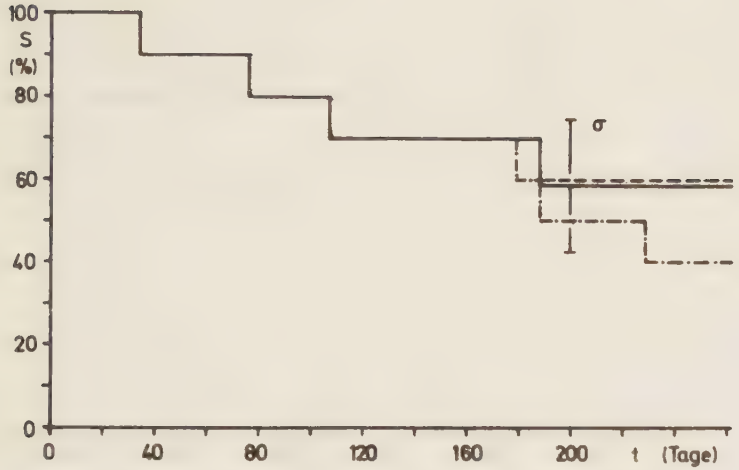


Abbildung 3.6-4b-1: Überlebenskurve Serie A/L=10
Dosis 30,00 Gy, 10 Tiere

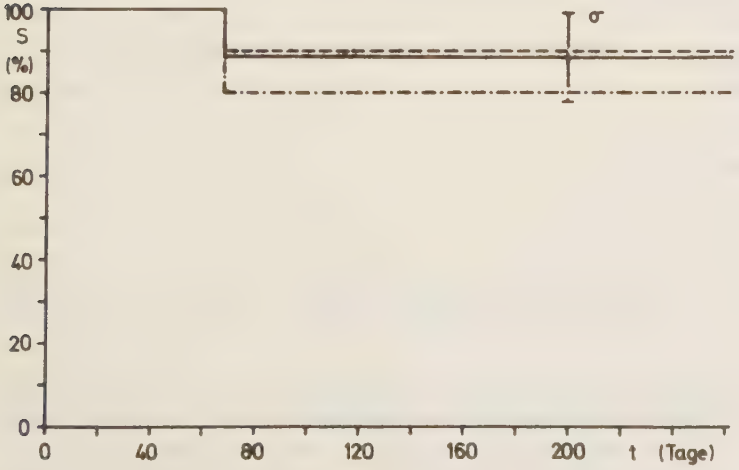


Abbildung 3.6-4b-2: Überlebenskurve Serie A/L=10
Dosis 35,00 Gy, 10 Tiere

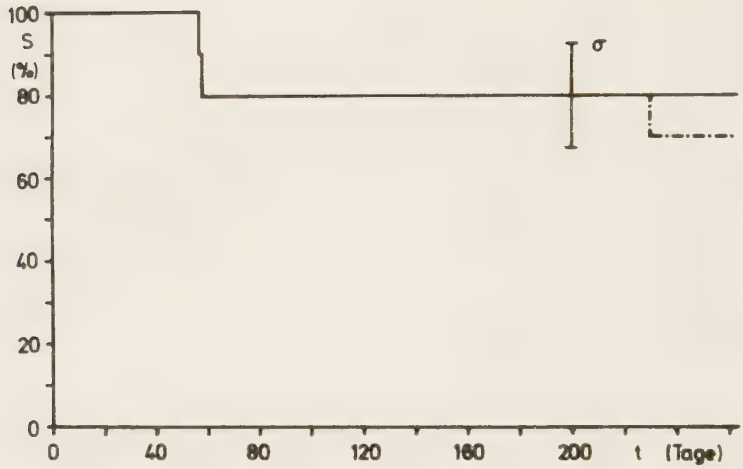


Abbildung 3.6-4b-3: Überlebenskurve Serie A/L=10
Dosis 40,00 Gy, 10 Tiere

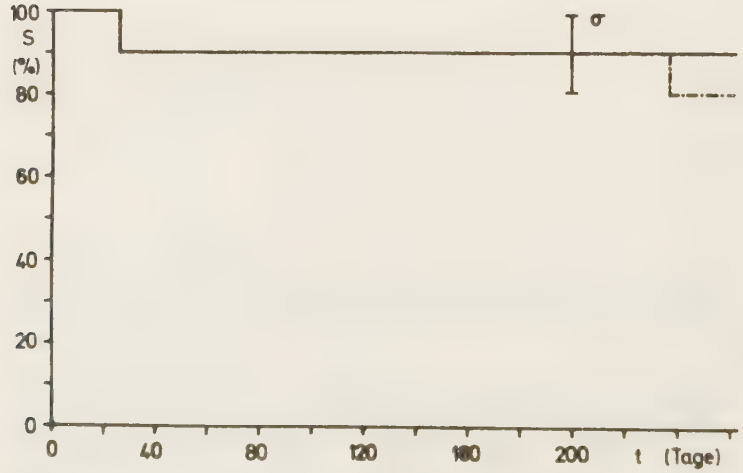


Abbildung 3.6-4b-4: Überlebenskurve Serie A/L=10
Dosis 45,00 Gy, 10 Tiere

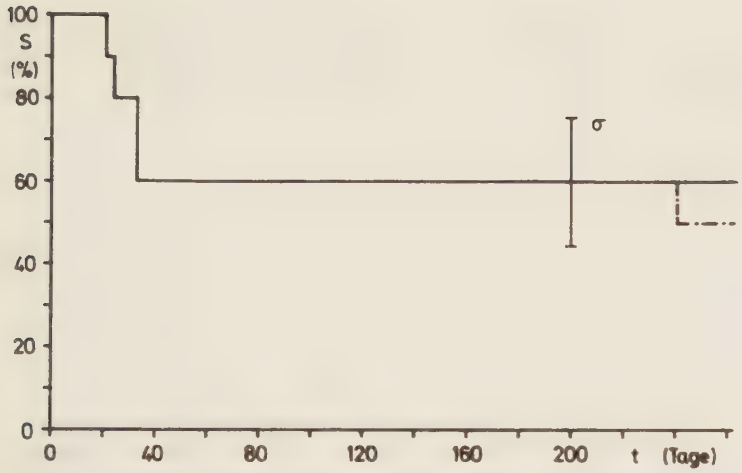


Abbildung 3.6-4b-5: Überlebenskurve Serie A/L=10
Dosis 50,00 Gy, 10 Tiere

---

Abbildung 3.6-4c: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=22,5. Amplitude der Quellenbewegung 22,5 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung σ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

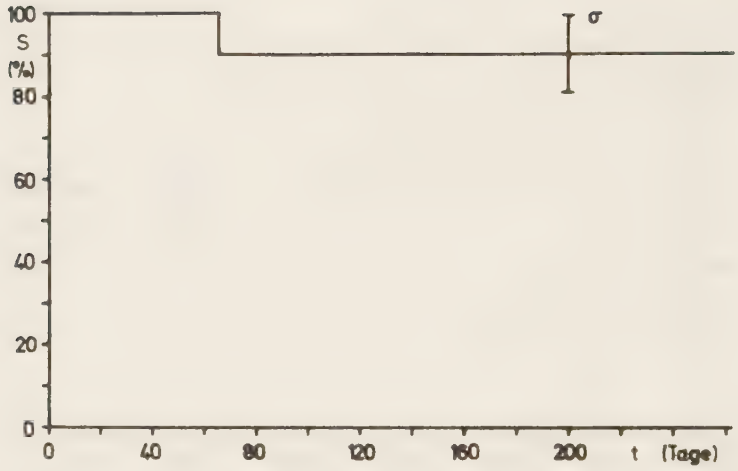


Abbildung 3.6-4c-1: Überlebenskurve Serie A/L=22,5
Dosis 20,00 Gy, 10 Tiere

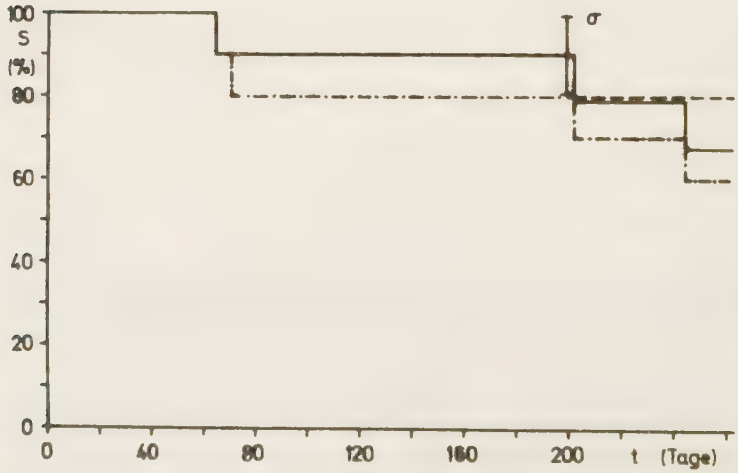


Abbildung 3.6-4c-2: Überlebenskurve Serie A/L=22,5
Dosis 25,00 Gy, 10 Tiere

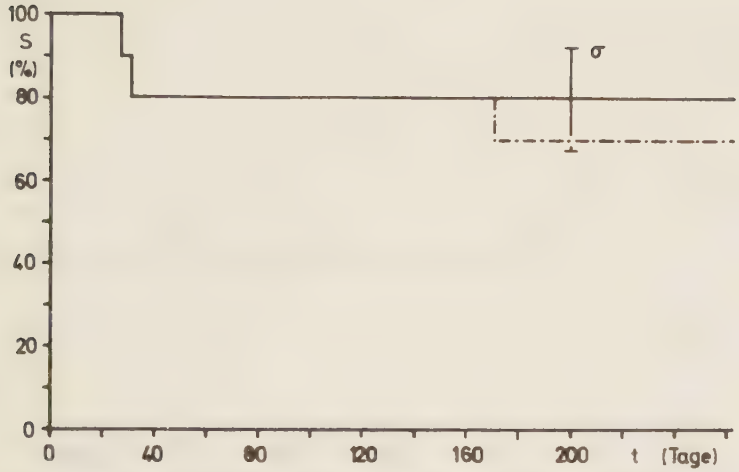


Abbildung 3.6-4c-3: Überlebenskurve Serie A/L=22,5
Dosis 30,00 Gy, 10 Tiere

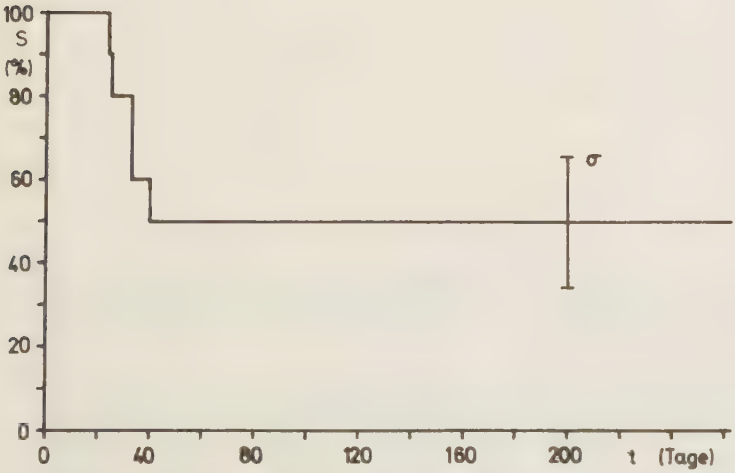


Abbildung 3.6-4c-4: Überlebenskurve Serie A/L=22,5
Dosis 32,50 Gy, 10 Tiere

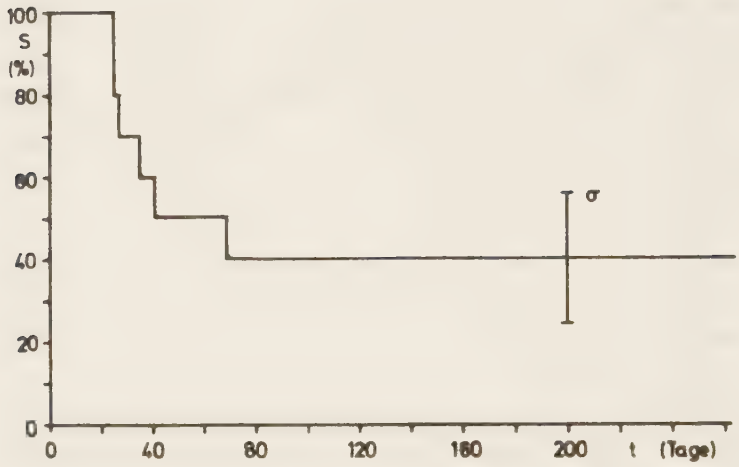


Abbildung 3.6-4c-5: Überlebenskurve Serie A/L=22,5 Dosis 35,00 Gy, 10 Tiere

---

Abbildung 3.6-4d: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=35. Amplitude der Quellenbewegung 35 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (————————). Standardabweichung σ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

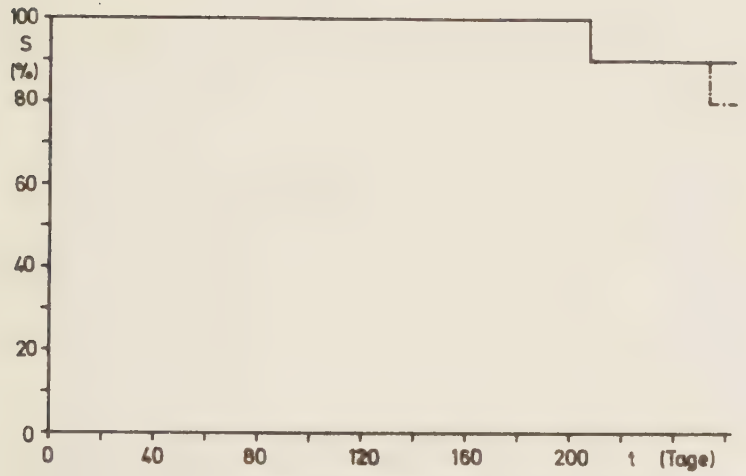


Abbildung 3.5-4d-1: Überlebenskurve Serie A/L=35
Dosis 22,00 Gy, 10 Tiere

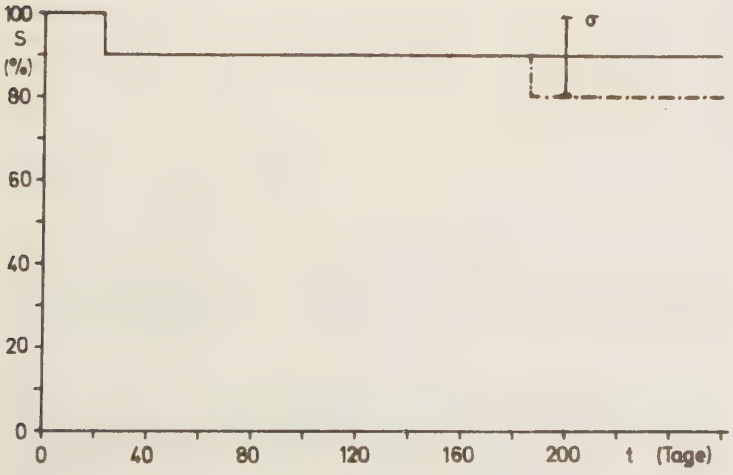


Abbildung 3.6-4d-2: Überlebenskurve Serie A/L=35
Dosis 27,50 Gy, 10 Tiere

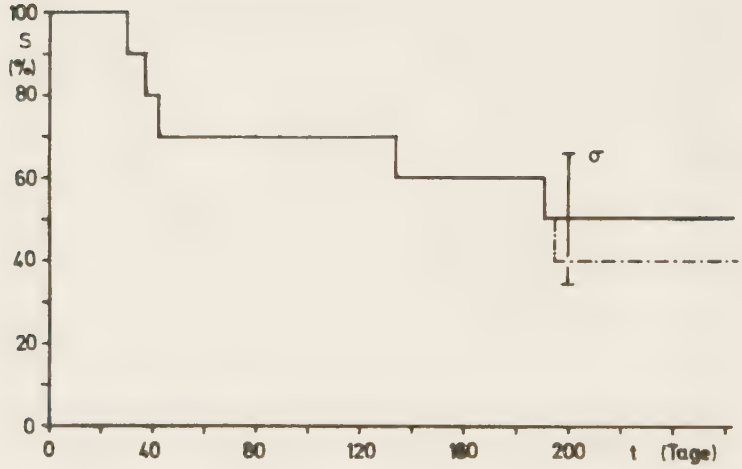


Abbildung 3.6-4d-3: Überlebenskurve Serie A/L=35
Dosis 33,00 Gy, 10 Tiere

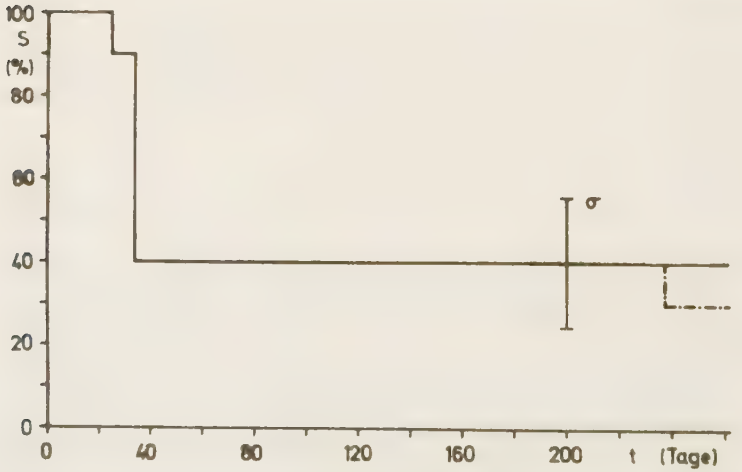


Abbildung 3.6-4d-4: Überlebenskurve Serie A/L=35
Dosis 36,00 Gy, 10 Tiere

Abbildung 3.6-4e: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie A/L=50. Amplitude der Quellenbewegung 50 mm, Dosisrate über 2,00 Gy/min.

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung $\sigma$ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

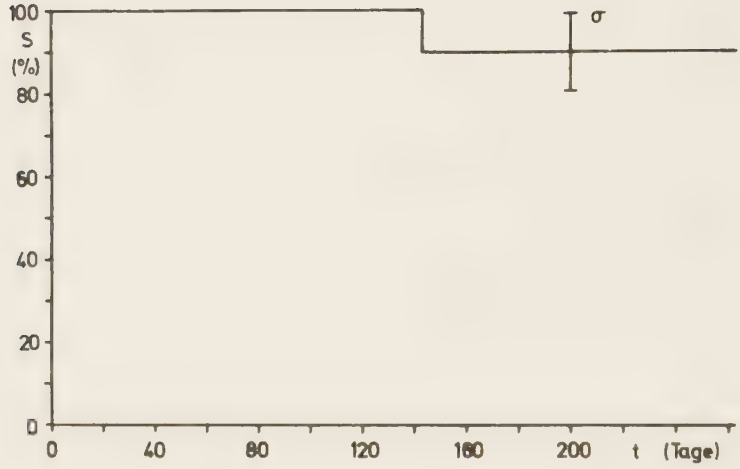


Abbildung 3.6-4e-1: Überlebenskurve Serie A/L=50
Dosis 20,00 Gy, 10 Tiere

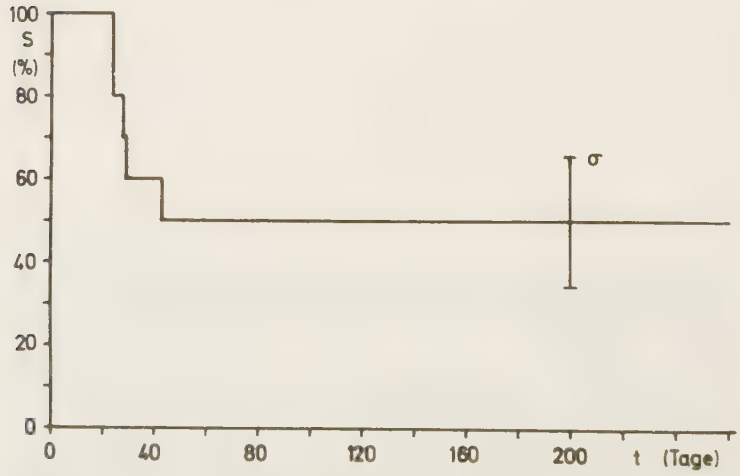


Abbildung 3.6-4e-2: Überlebenskurve Serie A/L=50
Dosis 22,50 Gy, 10 Tiere

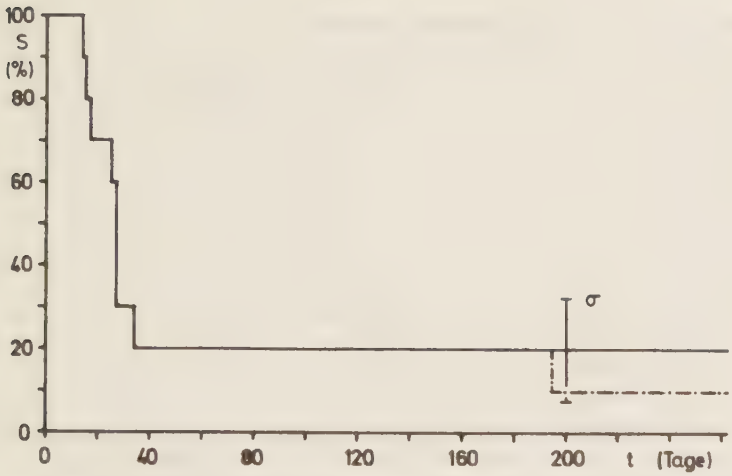


Abbildung 3.6-4e-3: Überlebenskurve Serie A/L=50
Dosis 25,00 Gy, 10 Tiere

---

Abbildung 3.6-5: Intracavitäre Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten. Einzeitbestrahlung, Serie LDR-35. Amplitude der Quellenbewegung 35 mm, Dosisrate 0,19 - 0,28 Gy (protrahierte Bestrahlung).

Überlebensrate S in Abhängigkeit von der Zeit t nach Bestrahlung für die einzelnen Dosisgruppen, berechnet nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken (——————). Standardabweichung σ für den Tag 200 eingezeichnet, ebenso obere Grenze (---------) und untere Grenze (-·-·-·-) bei Abhängigkeit der Ereignisse.

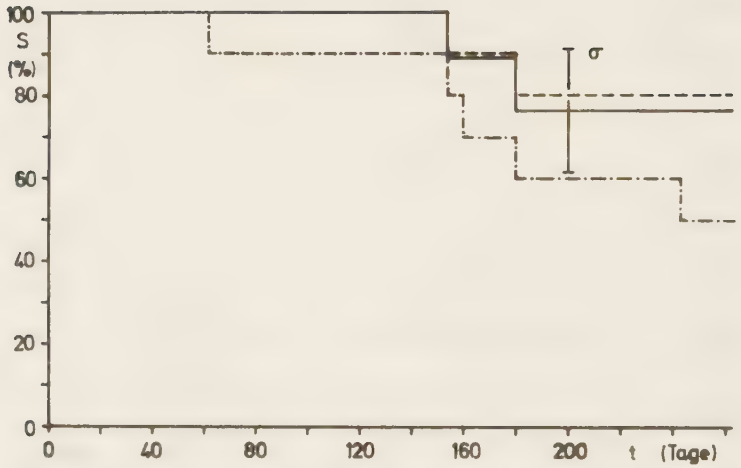


Abbildung 3.6-5-1: Überlebenskurve Serie LDR-35
Dosis 27,50 Gy, 10 Tiere,

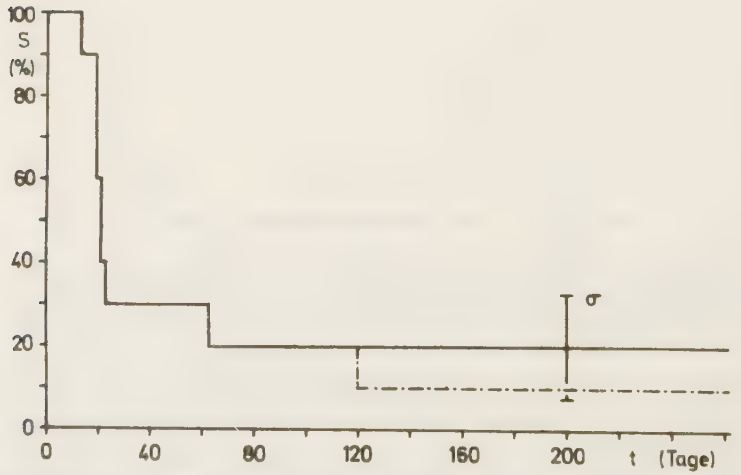


Abbildung 3.6-5-2: Überlebenskurve Serie LDR-35
Dosis 33,00 Gy, 10 Tiere,

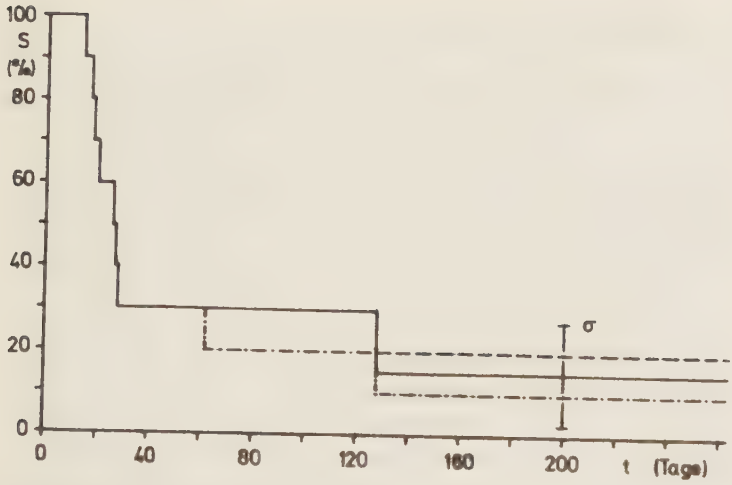


Abbildung 3.6-5-3: Überlebenskurve Serie LDR-35
Dosis 38,50 Gy, 10 Tiere,

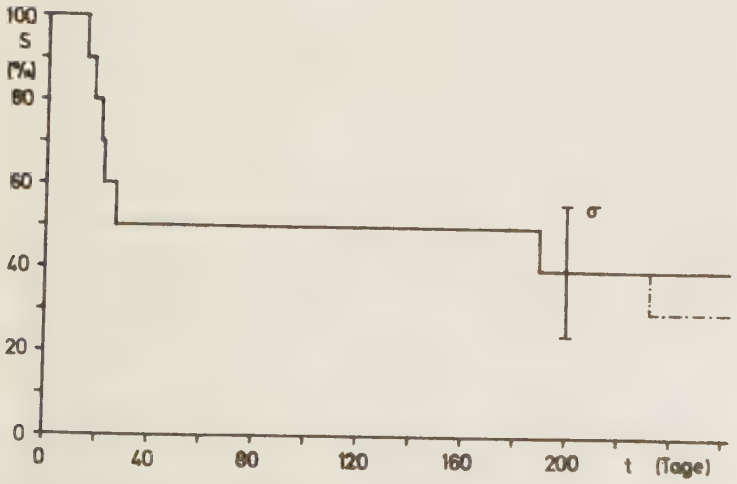


Abbildung 3.6-5-4: Überlebenskurve Serie LDR-35
Dosis 44,00 Gy, 10 Tiere,

# 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

## 4.1. Diskussion der histologischen Veränderungen

Die histologische Untersuchungsreihe nach Bestrahlung des distalen Colon descendens von Ratten mit verschiedenen Dosen hat gezeigt, daß der entscheidende Pathomechanismus, der dem radiogenen Darmverschluß bei diesen Tieren zugrunde liegt, wohl der Funktionsverlust der Muscularis propria ist. Die Fibrose der Submucosa scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein, denn wie schon früher festgestellt, kommt dort auch starke Fibrosierung ohne Darmverschluß vor. Hingegen findet man beim Darmverschluß immer eine Störung der Muscularis propria, die Regel ist dann ihre weitgehende Auflösung im Bereich eines Ulcus. Es reicht aber auch, daß dieses nur die Submucosa umfaßt und mit seinem Granulozytenwall die Muscularis propria durchsetzt. Wahrscheinlich besteht dann an anderer Stelle der Circumferenz des Darms ein noch tiefergreifender Defekt. Wenn umgekehrt bei einem histologischen Befund mit Infiltration der Muscularis propria noch keine Darmverschlußsymptomatik auftritt, so ist möglicherweise die übrige Circumferenz des Darms an dieser Stelle noch intakt. Die Ratten waren bei unserer Histologie-Serie unabhängig von klinischer Symptomatik zu bestimmten Zeitpunkten zu töten, und man darf annehmen, daß ein symptomfreies Tier mit Ulcus des Colon descendens bei Weiterleben bald entsprechende Symptome entwickelt hätte. Der makroskopische Befund des zirkulären weißen Bandes im Darmlumen an der Stenosestelle entspricht der Ulcus- oder Erosionszone. Ein solches Band kann bei Darmverschluß gelegentlich nur partiell ausgebildet sein, was die obigen Überlegungen z. T. bestätigt.

Zur Stenosierung des Darms an der ulzerierten Stelle trägt wohl wesentlich die oft zu beobachtende Verdikkung der Muscularis propria in den unmittelbar angrenzenden Bereichen bei, die als Kontraktion zu werten ist, sowie, neben der Strahlenfibrose der Submucosa, das im Ulcusbereich immer vorhandene subseröse Fibrosepolster, das dort wohl aufgrund einer entzündlichen Mitreaktion entsteht.

Die Ratten zeigten in unseren übrigen Colon-Bestrahlungsserien bei Darmverschluß makroskopisch und, soweit histologisch untersucht, auch mikroskopisch stets Ringulzera. Obturationsileus durch Polypen im Bestrahlungsfeld kam bei langen Beobachtungszeiten eher nur ausnahmsweise vor.

Zur Ulcusgenese läßt sich annehmen (der strenge Beweis dafür dürfte schwierig sein, z. B. laufende endoskopische Kontrollen), daß im wesentlichen eine Permanenz der bestrahlungsbedingten Erosionszone vorliegt, die dann im Laufe der Zeit exazerbiert. Dafür spricht, daß die Ulcerationen in unserer Untersuchung nur nach Bestrahlung mit 19 und 24 Gy zu finden sind, wo permanente Erosionen vorkommen. Niemals jedoch kommen sie bei 14 Gy vor, wo das Kryptenepithel im Bestrahlungsfeld durchgehend regeneriert, wenngleich im histologischen Längsschnitt das Flächenverhältnis der Krypten zur Lamina propria zunächst über lange Zeit hinweg deutlich geringer ist, als normal.

Zum Zeitpunkt der Ulceration liegen meistens auch Gefäßschäden vor, so daß eine Dekompensation der Restitutionsvorgänge und der Abwehrmechanismen in der Erosionszone durch Mangelversorgung plausibel erscheint.

Einen Hinweis auf Gefäßschäden auch ohne morphologisch sichtbare Alteration der Gefäßwände gibt die perivasculär betonte Fibrose in der Submucosa. Nach den derzeitigen Vorstellungen, z. B. nach Zollinger /54/, Rubin und Casarett /41/, vgl. a. Law /32/, kann eine Fibrose durch Austritt von fibrinhaltigem Blutplasma aus einem "undichten" Gefäß ins Bindegewebe entstehen. Die Fibroblasten dort werden dadurch zur Produktion von Kollagenfasern stimuliert: Induration des Ödems, Sklerosierung. Diese Faservermehrung, insbesondere perivasculär, aber auch anderweitig zu beobachten, bewirkt eine Störung der Diffusion zwischen den Kapillaren und den von ihnen zu versorgenden Strukturen. Dieser Mechanismus könnte auch bei der Dekompensation einer Erosion zum Ulcus ursächlich vorliegen. Daß eine Mucosa mit regeneriertem Kryptenepithel dekompensiert, wäre auch denkbar, widerspricht jedoch insofern den vorliegenden Befunden, als hier ein Ulcus fast immer von Erosionszonen begrenzt wird. Aber auch eine mit einschichtigem, kubischem Epithel bedeckte Lamina propria stellt durch dessen mechanische Verletzlichkeit wahrscheinlich stets eine latente Erosionszone dar.

Für die insuffiziente Reepithelisierung einer bestrahlungsbedingten Erosionszone könnte ebenfalls die progrediente Manifestation von Gefäßschäden mitverantwortlich sein. Unsere Präparate, die nach Bestrahlung mit 14 Gy gewonnen wurden, zeigen deutlich weniger Gefäßschäden, als jene nach Bestrahlung mit höheren Dosen. Bei der Epithelregeneration ist auch folgender Umstand zu beachten: Die Krypten des Colons werden nach Wiernik /48/ von einer besonderen Fibroblastenschicht umhüllt. Ein Strahlenschaden dieser perikryptalen Fibroblasten kann möglicherweise die Epithel-

regeneration beeinträchtigen. Der Strahlenschaden am Kryptenepithel bzw. an dessen Stammzellen allein erklärt die Permanenz von Erosionszonen nicht, da ja Epithelzellen aus den unbestrahlten oder bereits regenerierten Nachbarbereichen einwandern könnten.

Es wurde eine semiquantitative Auswertung der Präparate unserer histologischen Untersuchungsreihe bezüglich des Prozentanteils von Querschnitten geschädigter Gefäße im Bestrahlungsfeld sowie bezüglich des prozentualen Längenanteils der mit regeneratorischem Epithel bedeckten Mucosaabschnitte des Bestrahlungsfelds, jeweils abhängig von Beobachtungszeit und Bestrahlungsdosis, vorgenommen. Die Abbildungen 4.1-1 und 4.1-2 zeigen das Ergebnis, welches die oben angestellten Überlegungen illustrieren soll.

Die Rolle eines Gliedes in der Kausalkette bei der Progredienz einer kompletten Erosion zum Ulcus spielen möglicherweise auch Bakterientoxine und mechanische Beanspruchung. In einer von Friedmann /15/ durchgeführten Untersuchung am Kaninchen wurde gezeigt, daß im bestrahlten Colon trotz weitgehender histologischer Alterationen keine Ulcerationen auftreten, sobald es durch Colostomie vom Faecesdurchtritt freigehalten wird. In einem Therapieversuch wird derzeit geprüft, ob sich die Entwicklung eines Darmverschlusses nach Bestrahlung des distalen Colon descendens von Ratten verzögern oder verhindern läßt, wenn u. a. die Bakterienflora des Darms durch Verabreichung von Antibiotika reduziert wird.

Die beschriebenen Veränderungen bei unserem Tiermodell sind mit den Verhältnissen beim bestrahlten Menschen

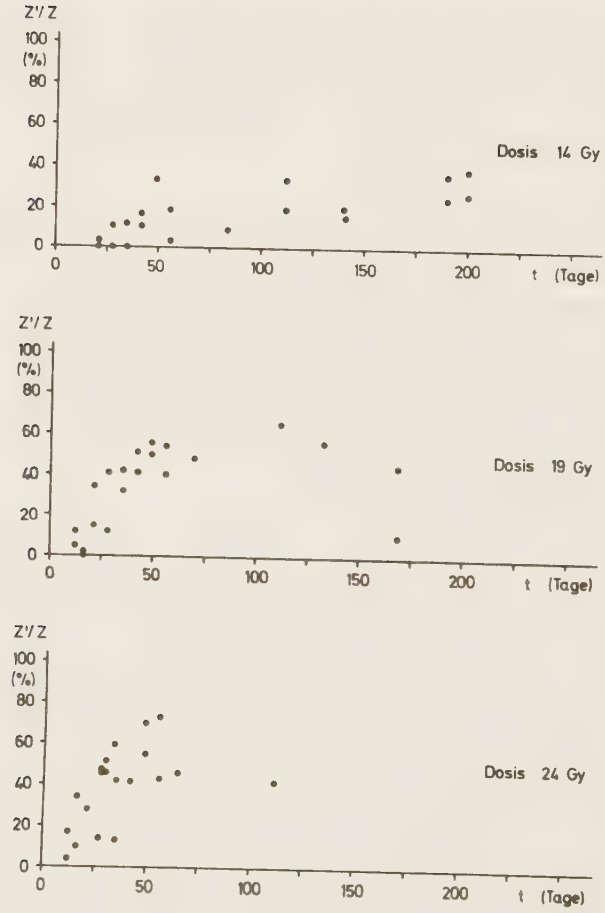


Abbildung 4.1-1: Gefäßschäden im bestrahlten Colon-Abschnitt der Ratte. Relative Anzahl Z'/Z der Querschnitte pathologisch veränderter Submucosa-Gefäße im Bestrahlungsfeld, in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit t nach Einzeitbestrahlung mit Dosen von 14, 19 und 24 Gy. Semiquantitative Auswertung.

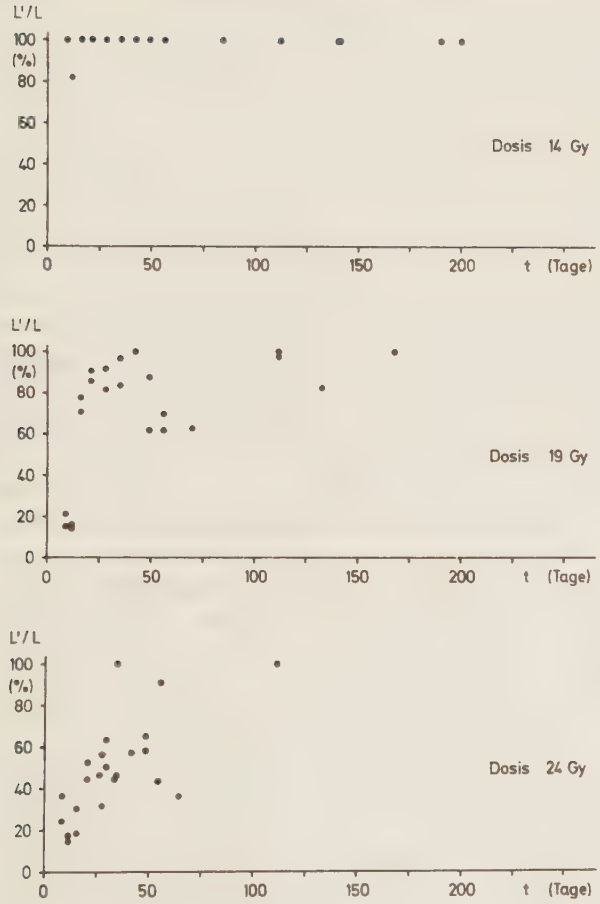


Abbildung 4.1-2: Epithelregeneration im bestrahlten Colon-Abschnitt der Ratte. Relativer Längenanteil L'/L der mit regeneratorischem Epithel bedeckten Mucosaabschnitte im Bestrahlungsfeld, in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit t nach Einzeitbestrahlung mit Dosen von 14, 19 und 24 Gy. Semiquantitative Auswertung.

vergleichbar. Der bei unserem Experiment auftretende Darmverschluß nach Teilbestrahlung des Ratten-Colons ist der Indikator für ein Ring-Ulcus, welches dem chronischen Strahlenulcus im Darm des Menschen entspricht, das z. B. als Komplikation nach gynäkologischer Strahlentherapie in 6% bis 20% der Fälle auftritt (Neumeister /35/). Zum Ileus kommt es beim Menschen normalerweise wohl deshalb nicht, weil das Ulcus in der Regel nicht die ganze Circumferenz des Darms erfaßt. Strikturen und Fisteln als Folge ausgedehnter Ulcerationen sind jedoch möglich und werden beobachtet. Umgekehrt wird die beim Menschen beobachtete Ursache von Ileus nach Bestrahlung, nämlich die Srahlenfibrose eines längeren Darmabschnitts bei der Ratte wohl deshalb nicht beobachtet, weil hier die relativ kompakten und großen Faecesballen den fibrosierten Darmabschnitt ständig bougieren. Dies stellt eine Art von Selbsttherapie dar, die beim Menschen durch die anders geartete Faeceskonsistenz und die in der Regel weitaus größere relative Länge des betroffenen Darmabschnitts nicht gegeben ist.

Zwei histologische Veränderungen sind hier noch zu erwähnen, die mit großer Regelmäßigkeit zu beobachten waren. Die Colitis cystica profunda, die nach Darmbestrahlung mit 19 und 24 Gy bereits nach 21 Tagen, nach 14 Gy erst viel später (49 Tage) auftrat, hat in der Humanpathologie differentialdiagnostische Bedeutung bei der malignen Entartung von Darmepithel zum Adenokarzinom. Sie spielt, auch bei massivem Auftreten, beim hier diskutierten Darmverschlußgeschehen nur die Rolle eines Nebenbefundes. Die Verlagerung von Kryptenepithel in die Submucosa wird möglicherweise durch eine partielle Zerstörung der schon erwähnten, von

Wiernik /48/ beschriebenen perikryptalen Fibroblastenschicht ermöglicht. Die verlagerten Krypten zeigen eine solche Hüllschicht jedenfalls nur sehr unvollständig.

Die Bedeutung eines anderen, regelmäßig beobachteten Phänomens ist unklar. Die Muscularis propria zeigt, insbesondere nach Bestrahlung mit den beiden höheren Dosen, in ihrer Front zur Submucosa hin meist ödematöse Auflockerung, oft fast Auflösung. Dabei beschränkt sich diese Veränderung ziemlich genau aufs Bestrahlungsfeld, während das Ödem in der Submucosa weit über dieses hinausreicht. Über die Ursache dieses Phänomens lassen sich nur Vermutungen anstellen: Ein direkter Strahlenschaden des Perimysiums erlaubt das Vordringen von Ödemflüssigkeit aus der Submucosa zwischen die angrenzenden Muskelfasern der Lamina circularis.

Zur Pathophysiologie des Darmverschlusses nach Bestrahlung eines Colonabschnitts der Ratte seien noch einige ergänzende Überlegungen angestellt. Zunächst seien nochmals kurz die primären Mechanismen zusammengefaßt: Die Unterbrechung der Muscularis propria durch ein Ulcus bedeutet zumindest ein lokales Erliegen der Transportfunktion. Auch schon die Infiltration der Muscularis propria durch den Granulozytenwall und die Thrombosierung eines Teils ihrer kleinen Gefäße reicht wohl dazu als Ursache aus. Die an die Läsion unmittelbar angrenzenden Bereiche der Muscularis propria erscheinen oft als kontrahiert. Die anzunehmende Schädigung oder Zerstörung der intramuralen Plexus in der Ulcuszone spielt dabei möglicherweise die gleiche Rolle wie deren Fehlen beim Morbus Hirschsprung (Megacolon congenitum). Es entsteht hier also eine funktio-

nelle Stenose, die durch die Fibrose der Submucosa und durch das reaktiv entstehende, subseröse Fibrosepolster im Ulcusbereich unterstützt wird. An dieser Stelle stauen sich die im proximalen Colon zunächst unvermindert weitertransportierten Faecesballen. Diese verschmelzen in wenigen Tagen zu einer einheitlichen Faecessäule, die eine Dicke von 12 mm und mehr annehmen kann und meist im gesamten Colon descendens von fester, weiter proximal von breiiger Konsistenz ist. Dies bedeutet für die Transportfunktion des Colons einerseits, daß die Peristaltik nicht mehr an den von ihr zu optimaler Transportgröße geformten Faeces angreifen kann, sondern auf die lange, feste Kotsäule trifft. Andererseits verlangt der Faecesdurchmesser von nunmehr ca. 12 mm gegenüber normal 8 mm aus rein physikalischen Gründen (erhöhte Wandspannung bei vergrößertem Durchmesser, auch bei konstantem Innendruck) für den Weitertransport eine erhöhte Kontraktionskraft der Muscularis propria, die dieser stärkeren Beanspruchung nicht in kurzer Zeit durch Hypertrophie Rechnung tragen kann. Dies alles bedeutet, daß die Transportfunktion in einem Circulus vitiosus zum Erliegen kommt, sobald einmal eine größere Stauung vorliegt.

Daß das Anfangsstadium des Darmverschlußgeschehens keinen unabänderlich irreversiblen Zustand darstellt, zeigte folgende Beobachtung: Bei zwei Ratten mit beginnendem Darmverschluß (mäßig dick tastbares Colon descendens) wurden, wie bereits oben beschrieben, Röntgenaufnahmen vom Colon gemacht, um einen Eindruck über die Art der Stenosestelle in vivo zu gewinnen (Abbildung 3.1-1). Zu diesem Zweck wurde der Enddarm mittels mehrerer Microklist$^{R}$-Einläufe gründlich entleert, was in diesem Stadium noch möglich ist. Die

Folge hiervon war, daß beide Tiere für die nächste Zeit von den beginnenden Ileuserscheinungen befreit waren, das eine davon sogar für 6 Wochen. Man kann sich dies folgendermaßen erklären: Die Entleerung des Darms bewirkt einerseits eine Normalisierung der Transportfunktion im proximalen Colon, eine Entlastung der überdehnten Darmwand mit Verbesserung der Durchblutung sowie andererseits eine mechanische Reinigung der ulzerierten Stenosestelle. Dies führt wohl zu einer teilweisen Abheilung des Ulcus und zu einer Wiederherstellung der Funktion der Muscularis propria, sofern diese noch nicht voll in die Nekrosezone des Ulcus einbezogen war. Trotzdem trat bei beiden Tieren später erneut eine Stenosierung des Colons auf.

## 4.2. Wirkungen und Nebenwirkungen der Bestrahlung des Ratten-Enddarms

### 4.2.1. Zusammenhänge zwischen Darmverschluß und konkurrierenden Ereignissen

Während der Beobachtungszeit nach Bestrahlung eines Colon-Abschnitts von Ratten entstehen auch an anderen Organen Veränderungen, welche z. T. ebenfalls zum Tode der Versuchstiere führen können. Sofern diese Veränderungen eine Dosisabhängigkeit für ihr Auftreten zeigen, besteht für sie eine indirekte, mathematisch erfaßbare Beziehung untereinander und auch zum Darmverschluß-Geschehen. Die Wahrscheinlichkeit

$$W_X = W_X(D)$$

für ein solches Ereignis X als Funktion der Dosis D

ist in der Regel monoton steigend. Es existiert dann eine eindeutige Umkehrfunktion

$$D = D(W_X),$$

welche die Größe der Strahlendosis angibt, die nötig ist, um das Ereignis X mit der Wahrscheinlichkeit $W_X$ hervorzurufen. Gilt für ein anderes, bestrahlungsbedingtes Ereignis Y eine ähnliche Beziehung

$$W_Y = W_Y(D),$$

so folgt hieraus sofort

$$W_Y = W_Y(D(W_X)) = W_Y(W_X).$$

Man kann also für jede auftretende Wahrscheinlichkeit des Ereignisses X auch die Größe der Wahrscheinlichkeit für das Ereignis Y angeben.

Außer dieser mathematischen, indirekten Abhängigkeit zwischen verschiedenen Ereignissen gibt es vielleicht auch einen direkten, biologisch-kausalen Zusammenhang. Ein solcher direkter Zusammenhang zwischen Darmverschluß und Veränderungen z. B. an der Haut oder am Uterus ist kaum plausibel zu machen. Im Falle eines Strahlenschadens an der Cauda equina und der Nierenaffektionen, wie Hydronephrose und Pyelonephritis sind die Verhältnisse durchaus nicht so offensichtlich. Deshalb seien hierzu im folgenden einige Überlegungen angestellt.

Beim Strahlenschaden der Cauda equina könnte ein Funktionsverlust des Sphincter ani eintreten, mit der Fol-

ge einer Inkontinenz des Darmausgangs. Die Darmmotilität selbst ist weitgehend autonom, gesteuert von den intramuralen Plexus, und bliebe weitgehend unverändert. Eine Beeinflussung des Darmverschluß-Geschehens ist somit nicht zu erwarten. Ein mutmaßlicher Schaden der Cauda equina war jedoch ohnehin sehr selten und schon deshalb wären die Darmverschluß-Raten nicht wesentlich beeinflußt worden.

Hingegen kommen die erwähnten Nierenaffektionen häufig vor (bei einigen Versuchsreihen bis 80% der bestrahlten Tiere), so daß mögliche Wechselwirkungen zum Darmverschluß genauer zu diskutieren sind. Es geht dabei insbesondere um folgende Fragen: Kann das Auftreten von Nierenveränderungen die Entstehung von Darmverschluß auf dem Boden eines Ring-Ulcus der bestrahlten Darmwand beschleunigen, verzögern oder verhindern? Können umgekehrt der Darmverschluß bzw. die pathologischen Veränderungen, die ihn verursachen, Einfluß auf die Nierenfunktionen nehmen?

Bei der Komplexität der Entstehung des Darmverschlusses sind folgende Wechselwirkungen mit den Nieren und deren Funktionen zu erwägen: Eine Störung der Elektrolytausscheidung, z. B. Verlust oder Retention von Kalium-Ionen könnte sich fördernd bzw. hemmend auf die Darmperistaltik auswirken. Renal bedingte Blutdruckveränderungen könnten sich durch Gefäßveränderungen auch am Darm auswirken, insbesondere bei schon vorgeschädigten Gefäßen. Pyelonephritis könnte durch eine allgemeine Schwächung des Organismus zu einer Verringerung der Infektabwehr führen, was eine Progredienz der Ulzeration des bestrahlten Darmabschnitts fördern kann. Der umgekehrte Vorgang könnte auch für die loka-

le Peritonitis im Ulcusbereich im Hinblick auf eine Progredienz der Pyelonephritis geltend gemacht werden.

Wie schon erwähnt ist als direkte Ursache für die Entstehung der Hydronephrose und der Pyelonephritis die Lage der distalen Ureteren im Bestrahlungsfeld anzunehmen. Die Ureteren ziehen hier von dorsal das Rectum umfassend nach ventral, um in die Harnblase einzumünden. Sie können in diesem Bereich sowohl einen direkten Strahlenschaden erleiden, als auch durch ihre Einbeziehung in die perirectale Verklebungs- und Verwachsungszone komprimiert werden.

Auch eine hämatogene, metastatische Verschleppung von Bakterien aus der Ulcuszone in die Nieren wäre als Mitursache einer Pyelonephritis zu erwägen.

Alle diese Mechanismen, seien sie nun wahrscheinlich oder weniger wahrscheinlich, stellen zumindest die Möglichkeit einer Wechselbeziehung zwischen Darmverschluß und Nierenaffektionen dar. Wie vorhin dargelegt, besteht ein indirekter, mathematisch darstellbarer Zusammenhang zwischen beiden Ereignisse aufgrund ihrer Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis. Aber auch ein direkter pathogenetischer Zusammenhang ist zumindest nicht auszuschließen, wobei sein Grad unbekannt bleibt.

Man kann also nicht von einer Unabhängigkeit dieser Ereignisse sprechen, was für die mathematisch-statistische Auswertung unserer Versuchsergebnisse Bedeutung hat.

### 4.2.2. Mathematische Methoden zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken

Wie eingangs erwähnt, kann man nicht aus der Reaktion eines einzelnen Versuchstiers auf Bestrahlung Rückschlüsse darauf ziehen, wie sich ein anderes Versuchstier nach der selben Behandlung verhalten wird. Um Einflüsse der biologischen Variabilität zu erfassen, ist man gezwungen mehrere Tiere der gleichen Behandlung zu unterziehen und statistische Aussagen über die Reaktionen zu machen. Auf die Bestrahlung eines Abschnitts des Colon descendens bei unseren Wistar-Ratten erhalten wir grundsätzlich folgende drei Reaktionsweisen: Ein bestrahltes Tier bleibt klinisch gesund oder es bekommt nach einer gewissen Latenzzeit einen Darmverschluß oder es stirbt während der Beobachtungszeit an einer anderweitigen Erkrankung, die entweder auch bestrahlungsbedingt ist oder spontan auftritt. Die Fragestellung, die uns in erster Reihe interessiert, ist: Wie groß ist für eine einheitlich behandelte Gruppe von Ratten die Wahrscheinlichkeit, keinen Darmverschluß zu bekommen, in Abhängigkeit von der Zeit. Für die Behandlung einer derartigen Fragestellung gibt es grundsätzlich zwei Arten mathematischer Methoden, nämlich parametrische und parameterfreie Verfahren. Die Anwendung parametrischer Verfahren verlangt die Kenntnis einer Gesetzmäßigkeit, nach der die Reaktion erfolgt und die sich in einer geschlossenen mathematischen Form darstellen läßt. Die genaue Festlegung dieser Gesetzmäßigkeit bezüglich des speziellen Falls erfolgt durch die Bestimmung ihrer Parameter. Eine gangbare Möglichkeit zur Festlegung dieser Parameter ist, diese innerhalb einer bestimmten Wertereihe so lange zu variieren, bis das Versuchs-

ergebnis optimal beschrieben wird (Fitting). Als einfaches Beispiel für die parametrische Darstellung eines biologischen Vorgangs sei genannt das unter gewissen Bedingungen exponentielle Wachstum von Zellen. Hier gilt die mathematische Beziehung für deren Anzahl N in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit t:

$$N(t) = N(t_o) \cdot \exp(\mu \cdot t)$$

mit $\mu$ als Wachstumsparameter.

Eine Gesetzmäßigkeit für die pathologischen Veränderungen bei unseren Wistar-Ratten nach Teilbestrahlung des Colon descendens ist jedoch unbekannt. Für die Auswertung unserer Versuche verwenden wir daher ein parameterfreies Verfahren. Für die Aufstellung von Überlebenskurven finden sich in der einschlägigen Literatur im wesentlichen drei Methoden, die neben der Häufigkeit eines betrachteten Ereignisses auch den Einfluß konkurrierender Ereignisse berücksichtigen, wie das bei der Auswertung unserer Versuche erforderlich ist. Es sind dies das Versicherungsverfahren (Actuarial Method), das Grenzproduktverfahren (Product Limit Method) und das Teilstichprobenverfahren (Reduced Sample Method). Wie die Anzahl der Veröffentlichungen auf diesem Gebiet zeigt, ist das Problem der konkurrierenden Risiken noch keineswegs endgültig gelöst und ist möglicherweise überhaupt nicht allgemeingültig lösbar. Man wird immer für die spezielle Fragestellung, von der man ausgeht, versuchen müssen, das am besten geeignete Verfahren auszuwählen. Aus diesem Grund seien zunächst zu den drei angeführten Methoden einige Betrachtungen angestellt, die ihr gemeinsames Prinzip aufzeigen sollen, wenngleich hier auch nicht

der Anspruch auf mathematische Vollständigkeit und Strenge erhoben werden soll.

4.2.2.1. Versicherungsverfahren

Ausgangspunkt dieser Betrachtungen sei das Versicherungsverfahren. Eine begrenzte Anzahl von Versuchstieren stellt eine Stichprobe dar, aus deren Verhalten nach einheitlicher Behandlung auf das Verhalten aller gleichartigen Versuchstiere nach der selben Behandlung geschlossen werden soll. Der Beobachtungszeitraum nach Behandlung zum Zeitpunkt $t_0$ wird in Intervalle $T_i = t_i - t_{i-1}$ unterteilt, die nicht unbedingt gleich lang sein müssen und innerhalb derer sich $d_i$ betrachtete Ereignisse D und $v_i$ konkurrierende Ereignisse oder Verluste V ereignen. V verhindert damit für ein bestimmtes Versuchstier die Kenntnis, ob für dieses später D eintreten würde oder nicht. Die Zahl der zu Beginn eines Intervalls $T_i$ (noch) vorhandenen Tiere sei mit $n_i$, die Überlebenswahrscheinlichkeit über ein solches Zeitintervall sei mit $p_i$ bezeichnet. Es gelte $p_i = 1$, wenn kein Tier an D, $p_i = 0$, wenn alle Tiere an D gestorben sind. $n_i \cdot p_i$ ist dann der Anteil der Tiere am Ende des betrachteten Intervalls, die nicht an D gestorben sind. Wenn $P(T_k)$ die Gesamtwahrscheinlichkeit für das Überleben nach der Zeit $t_{k-1}$ bezeichnet und ihr Wert innerhalb des Intervalls $T_k$ konstant sein soll, so ist es offensichtlich, daß

(4.1) $$P(T_1) = 1 \quad \text{und}$$

(4.2) $$P(T_2) = p_1.$$

$P(T_3)$ entspricht dann wiederum dem gesamten Anteil, der auch $T_2$ bezüglich D überlebt hat, also

$$P(T_3) = P(T_2) \cdot p_2 = p_1 \cdot p_2 \tag{4.3}$$

und allgemein

$$P(T_{i+1}) = P(T_i) \cdot p_i = \overline{\overset{i}{\underset{k=1}{//}}} p_k. \tag{4.3}$$

Für die Abschätzung von $p_i$, auch bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit über das Intervall $T_i$ genannt, finden sich in der einschlägigen Literatur zahlreiche Formeln, so z. B. bei Kaufmann /28/. Dabei wird in der Regel von einer großen Anzahl von Versuchstieren und von großer Intervallänge ausgegangen, so daß mehrere oder viele Ereignisse D und V innerhalb der dann gleich lang gewählten Intervalle stattfinden. Als eine häufig angewandte Abschätzung sei genannt:

$$p_i = (n_i - d_i - v_i/2) \; / \; (n_i - v_i/2) \tag{4.5}$$

Sie wurde unter der Annahme gewonnen, daß die $d_i$ Ereignisse D in der Mitte des Intervalls zwischen je der Hälfte der $v_i$ Ereignisse V stattgefunden haben und unter der Forderung, daß V, das vor D auftritt, die Überlebenswahrscheinlichkeit im Intervall nicht beeinflussen soll. Von diesen Bedingungen sei nun abgesehen und allgemein die folgende Abschätzung betrachtet:

$$p_i = (n_i - d_i - c \cdot v_i) \; / \; n_i \tag{4.6}$$

$$\text{mit} \quad 0 \leq c \leq 1,$$

d. h. ein Bruchteil c der an V gestorbenen Tiere wird so gewertet, als sei er an D gestorben. Es ist offensichtlich, daß dann für c = 0 kein V, für c = 1 alle V so gewertet werden (extrem optimistische bzw. pessimistische Annahme bei Kaufmann /29/). Setzt man nun den Faktor c

(4.7) $$c = 1 - p_i,$$

nimmt man also an, für die verlorenen Tiere würde die gleiche bedingte Überlebenswahrscheinlichkeit gelten, wie diese für das betreffende Intervall überhaupt gilt, so ergibt sich

(4.8) $$p_i = (n_i - v_i - d_i) / (n_i - v_i)$$

(vgl. Kaufmann /28/ und /29/, Miescher /33/, Kaplan und Meier /27/), und für den Faktor c ergibt sich

(4.9) $$c = 1 - p_i = d_i / (n_i - v_i),$$

gleichbedeutend mit der Sterbewahrscheinlichkeit an D im Intervall $T_i$.

4.2.2.2. Grenzproduktverfahren

Teilt man den gesamten Beobachtungszeitraum in derart kleine Intervalle, daß jedes höchstens ein Ereignis D enthält und stets mit diesem endet (d. h. eventuelle Ereignisse V gehen D voraus) und berechnet man die bedingten Überlebenswahrscheinlichkeiten $p_i$ nach Gleichung (4.8), so erhält man den Grenzfall eines Versicherungsverfahrens mit maximaler Faktorenzahl für

P(t), wobei alle $p_i \neq 1$. Dies nennt sich demgemäß Grenz-Produkt-Verfahren. Es wird von Kaplan und Meier /27/ ausführlich beschrieben, allerdings mit dem Unterschied, daß dort die Intervalle nur noch ein Ereignis, D oder V enthalten. Die praktische Auswertung wird dann besonders einfach. Gleichung (4.8) gilt auch hierfür. Für ein Intervall, das nur ein V enthält wird dann $p_i = 1$. Die Deutung dieses Umstands gemäß der Herleitung für die Gleichung (4.8) ist jedoch zumindest nicht mehr offensichtlich. Nach der obigen Darstellung ergibt sich nämlich, daß beim Grenzproduktverfahren Tieren, die durch V verloren wurden, die gleiche Sterbewahrscheinlichkeit an D zugeordnet wird, wie für das nächste, tatsächlich an D gestorbene Tier. Betont sei, daß alle P(t), die sich nach dem Modus in /27/ errechnen und alle P(t) nach Gleichung (4.8) mit den speziell gewählten Intervallgrenzen für die selbe Gruppe von Versuchstieren identisch gleich sind für alle t. Die Überlebensrate P nach dem Grenzproduktverfahren läßt sich dann folgendermaßen darstellen:

$$P(t) = \overline{//}_{j=k} (n_1 - j) / (n_1 - j + 1) \qquad (4.10)$$

mit $n_1$ ursprünglich behandelten Tieren und wobei k nur diejenigen Werte in der Reihenfolge aller Ereignisse D und V annimmt, die ein Ereignis D kennzeichnen.

Diese Darstellung erlaubt eine einfache Berechnung mittels eines programmierbaren Kleinrechners.

4.2.2.3. Teilstichprobenverfahren

Ausgegangen sei wiederum vom Versicherungsverfahren. Betrachtet man Gleichung (4.1)

$$P(T_2) = p_1$$

für sich, und ist die Länge des ersten Intervalls $T_1$ noch frei wählbar, so läßt sich P(t) mit Gleichung (4.1) für alle Zeiten t abschätzen. Eine Multiplikation mehrerer Faktoren entfällt dann. In Bezug auf das Grenzproduktverfahren stellt dies den anderen Extremfall des Versicherungsverfahrens, nämlich mit minimaler Faktorenzahl, dar. Wählt man für $p_1$ wiederum die spezielle Abschätzung nach Gleichung (4.8), so erhält man eine der Möglichkeiten für das Teilstichprobenverfahren.

(4.11) $$P(t) = (n - v - d) / (n - v)$$

In dieser Form wird es z. B. von Berkson und Gage /3/ angegeben und dort als "ad hoc"-Methode bezeichnet. White und Hornsey /49/ wenden es bei der Auswertung ihrer Bestrahlungsexperimente am Rückenmark von Ratten an. Das Teilstichprobenverfahren hat die Eigenschaft, daß sich der Wert der Überlebenswahrscheinlichkeit nicht nur nach jedem D sondern auch nach jedem V ändert.

Folgendes ist beim Teilstichprobenverfahren zu beachten: Eine Gesamtstichprobe kann aus Einzelstichproben mit unterschiedlichen Beobachtungsgrenzen bestehen. Bei der Berechnung von P(t) ist peinlich darauf zu achten, daß aus der Gesamtstichprobe für jedes vorge-

gebene t alle jene Einzelstichproben entfernt werden, deren Beobachtungsgrenzen kleiner als t sind. (Dies erklärt auch die Bezeichnung der Methode.) Ausdrücklich hingewiesen sei jedoch darauf, daß nach Kaplan und Meier /27/ dieses Verfahren ungeeignet ist für Beobachtungsreihen, bei denen die Verluste V zufällig auftreten. Wendet man es trotzdem an, so könne die errechnete Überlebensrate verzerrt sein.

Die drei beschriebenen parameterfreien Verfahren zur Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten sind in der allenthalben als klassisch bezeichneten Abhandlung von Kaplan und Meier /27/ mathematisch streng und ausführlich dargestellt.

Abschließend hierzu sei noch auf folgendes hingewiesen:

Berechnet man für ein und die selbe Beobachtungsreihe, die sich bei einer einheitlichen Stichprobe ergibt, für eine bestimmte Zeit t die Überlebensrate nach dem Grenzproduktverfahren, $P_{GP}(t)$, nach dem Versicherungsverfahren mit der Abschätzung für $p_i$ gemäß Gleichung (4.8), $P_V(t)$, und nach dem Teilstichprobenverfahren gemäß Gleichung (4.11), $P_{TS}(t)$, so gilt:

$$P_{TS}(t) \leq P_V(t) \leq P_{GP}(t) \tag{4.12}$$

Das Gleichheitszeichen gilt, wenn keine Verluste auftreten.

#### 4.2.2.4. Wahl der Auswertungsmethode für die vorliegenden Versuchsbedingungen

Welches der drei vorgestellten Verfahren ist nun für unser Problem am besten geeignet?

Das Versicherungsverfahren ist zweckmäßig für großen Stichprobenumfang und lange Beobachtungsintervalle, in denen viele Ereignisse V und D in unbekannter Reihenfolge stattfinden. Wir verwenden je Dosisgruppe ca. 10 bis 13 Ratten, d. h. der Stichprobenumfang ist gering, und die Kontrolle der Tiere erfolgt so häufig, daß der Zeitpunkt jedes Ereignisses in der Regel genau erfaßt wird.

Wie bereits dargestellt, gibt es bei unseren Experimenten neben dem betrachteten Ereignis Darmverschluß eine Reihe von anderen Ereignissen, die entweder spontan auftreten oder ebenfalls strahleninduziert sind. Der Zeitverlauf dieser konkurrierenden Ereignisse nach Bestrahlung kann unterschiedlich sein. Beim Teilstichprobenverfahren kann nun folgende Situation eintreten: Es ereignen sich zu Anfang der Beobachtungszeit eine Reihe von Darmverschlüssen und zum Ende hin häufen sich Verluste. Das Teilstichprobenverfahren weist nun den Tieren, die an Verlustereignissen zum Schluß gestorben sind, einen Anteil an Wahrscheinlichkeit zu, am betrachteten Darmverschluß gestorben zu sein, und dies, obwohl vielleicht zum Schluß des Untersuchungszeitraums kaum mehr mit Darmverschlüssen zu rechnen ist. Es genügt im Extremfall, daß nur das erste Ereignis ein Darmverschluß war, und die errechnete Überlebensrate wird nach Verlust des letzten Tiers gleich Null.

Bleibt noch das Grenzproduktverfahren. Wie erwähnt wird hier den durch konkurrierende Ereignisse verlorenen Tieren jeweils diejenige Überlebensrate zugeordnet, die durch das nächste Darmverschlußereignis bestimmt wird. Wir wählen deshalb das für unsere Verhältnisse gut praktikable Grenzproduktverfahren, welches die aus der Beobachtung der Versuchstiere sich ergebende Information am besten ausnutzt.

Ursprünglich sind die Verfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken unter der Voraussetzung entwickelt worden, daß Verluste V und betrachtete Ereignisse D voneinander unabhängig sind. Wie oben eingehend ausgeführt, ist dies bei uns für die wenigsten konkurrierenden Ereignisse mit Sicherheit der Fall. Bei den bestrahlungsbedingten Nebenwirkungen bestehen zum Darmverschluß zumindest indirekte Zusammenhänge, bei einem Teil davon kann man direkte nicht ausschließen. Die genauen gegenseitigen Einflüsse sind jedoch nicht bekannt.

Die Berechnung der Überlebenskurven erfolgt nun zwar so, als seien Darmverschluß und konkurrierende Ereignisse voneinander unabhängig, wir müssen dann jedoch einen Unsicherheitsbereich für diese Überlebenskurven angeben. Die obere Grenze dieses Bereichs wird durch eine Treppenkurve gebildet, die unter der Annahme entsteht, keines der verlorenen Tiere hätte einen Darmverschluß bekommen, die untere Grenze geht aus der Annahme hervor, alle gestorbenen Tiere, also auch die verlorenen, hätten einen Darmverschluß gehabt. Dies entspricht den erwähnten extrem optimistischen bzw. pessimistischen Annahmen nach Kaufmann /25/ (vgl. auch Peterson /28/ und Groer /29/).

Diese Grenzen werden bei den Überlebenskurven mitangegeben. Die Standardabweichung ergibt sich für das Grenzproduktverfahren aus der von Kaplan und Meier /27/ modifizierten Greenwood-Formel für die Varianz zu

(4.12) $$\sigma = \sqrt{Var} =$$

$$= P(t) \cdot \sqrt{\sum_{j=k} 1 \,/\, [(n_1 - j) \cdot (n_1 - j + 1)]}$$

mit $n_1$ ursprünglich behandelten Tieren, wobei k wiederum nur diejenigen Werte annimmt, die in der Reihenfolge aller Ereignisse einem Darmverschluß entsprechen.

Bei der Berechnung der Überlebensrate P nach Gleichung (4.10) mittels eines programmierbaren Kleinrechners läßt sich die Varianz nach Gleichung (4.12) leicht mitberechnen. In den Überlebenskurven ist jeweils die Standardabweichung $\sigma$ für das Ende des Beobachtungszeitraums eingezeichnet.

## 4.3. Die Abhängigkeit des Auftretens von Darmverschluß von der Fraktionierung

### 4.3.1 Erholungsmechanismen und Vergleich mit anderen experimentellen sowie klinischen Ergebnissen

Wie unsere Versuchsreihen zur Untersuchung des Zeitfaktors gezeigt haben, beinflußt die Art der Fraktionierung ganz wesentlich die Größe der Gesamtdosis, die nach der Teilbestrahlung des Colon descendens der Ratte bei 50% der Tiere zu einem letalen Darmverschluß führt. Bei den biologischen Ursachen, die für das Ver-

halten des Zeitfaktors, d. h. die unterschiedliche Empfindlichkeit des bestrahlten Gewebes bei verschiedenartiger Fraktionierung, verantwortlich sind, handelt es sich im wesentlichen um die "4 R" der Strahlentherapie, wie sie z. B. von Withers /51/ und von Trott /45/ beschrieben werden. Im einzelnen handelt es sich um die Reparatur des subletalen Strahlenschadens nach Elkind /7/, die Reoxygenierung hypoxischer Zellen, die Redistribution von Zellen im Zellzyklus und die Rege-

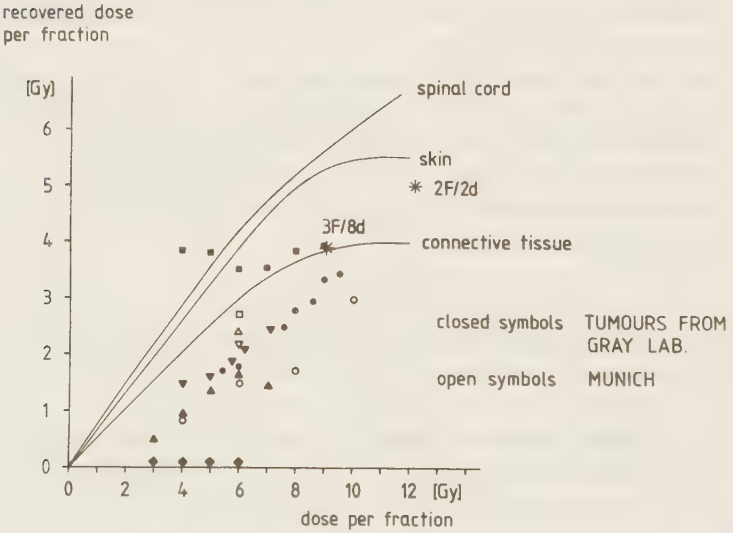


Abbildung 4.3-1: Erholung vom subletalen Strahlenschaden. Erholte Dosis pro Fraktion in Abhängigkeit von der Dosis pro Fraktion für Tier-Tumoren und Normalgewebe nach Trott /45/. Die bei der fraktionierten Bestrahlung eines Colon-descendens-Abschnitts der Ratte gewonnenen Werte (Serien 2F/2d und 3F/8d) sind eingezeichnet (*).

neration, die sich aus der Einwanderung von Zellen aus unbestrahlten Gebieten oder aus der Proliferation überlebender Zellen im Bestrahlungsfeld ergibt.

Welche Bedeutung haben diese Mechanismen bei der Bestrahlung des Colons der Ratte? Die Reparatur des subletalen Strahlenschadens kommt bei unseren Fraktionierungsexperimenten vor allem im Unterschied zwischen Einzeitbestrahlung (SD) und Bestrahlung in zwei Fraktionen im Intervall von einem Tag (2F/2d) zum Ausdruck. Dieser Reparaturprozeß ist nach Elkind /7/ in 2 bis 3 Stunden vollständig abgelaufen. Die Schulterbreite der Dosiseffektkurve bei unserer Darmbestrahlung ist nicht genau bekannt, d. h. wir wissen zunächst nicht, ob bei der Fraktionierung die einzelnen Teildosen den Bereich des exponentiellen Abfalls der Dosiseffektkurve erfassen oder sich noch im Schulterbereich befinden. Nach Withers /51/ ist letzterer dadurch ausgezeichnet, daß dort die erholte Dosis pro Fraktion von der Dosis pro Fraktion abhängt. Betrachtet man die graphische Darstellung bei Trott /45/, in der die diesbezüglichen Abhängigkeiten für Rückenmark, Haut, Bindegewebe sowie für verschiedene Tumoren gezeigt werden (Abbildung 4.3-1), so sieht man, daß mit Ausnahme des Rückenmarks der konstante Bereich bei etwa 10 Gy pro Fraktion beginnt. Unter der Annahme, daß der Darm keine allzu große Abweichung zu den erwähnten Geweben bietet, liegt die Dosis pro Fraktion für die LD-50 von 2F/2d mit ca. 12 Gy bereits im exponentiellen Teil der Dosiseffektkurve. Für 3F/8d mit noch vergleichbarer Intervallänge liegt der entsprechende Wert mit ca. 9 Gy etwa noch am Ende des Schulterbereichs. Während Withers /51/ noch 1975 davon ausgeht, daß die Reparaturkapazität für den subletalen Strahlenschaden

bei Normalgeweben und bei Tumoren gleich anzusetzen sei, weist Trott /45/ darauf hin, daß Tumorgewebe meist eine geringere Reparaturkapazität zeigen, als sie bei Normalgeweben gefunden wird. Withers (zitiert bei Trott /45/) erklärt jedoch inzwischen, daß spät reagierende Gewebe eine größere Reparaturkapazität haben, als frühreagierende.

Der Einfluß von Redistribution bedeutet bei schnell proliferierenden Geweben eine Erhöhung ihrer Empfindlichkeit gegenüber fraktionierter Bestrahlung. Für unser Ratten-Colon heißt dies, daß bei 2F/2d eine größere Schädigung des Epithels stattfinden dürfte, als wenn die zweite Fraktion nach einem Intervall von nur wenigen Stunden verabreicht würde. Für das Gefäß-Bindegewebe-System des Darms ist jedoch ein Einfluß der Redistribution nach 24 h noch nicht zu erwarten. Da Tumoren meist rasch proliferierende Gewebe sind, werden sie von der Redistribution stärker betroffen, als viele Normalgewebe. Nach Withers /51/ werden insbesondere langsam proliferierende Normalgewebe bei der Strahlentherapie von Redistribution verschont, da diese meist erst nach Abschluß der Therapie von ca. 6 Wochen Dauer zum Tragen kommt.

Die Reoxygenierung hat bei der externen Bestrahlung des Ratten-Colons wahrscheinlich keine Bedeutung, da der Darm von seiner Vascularisation her gesehen ein gut versorgtes Gewebe darstellt. Zwar gibt es Normalgewebe mit niedrigem Sauerstoff-Partialdruck, der sich während fraktionierter Bestrahlung verändern könnte, von größter Bedeutung sind solche Vorgänge jedoch bei Tumoren (Trott /45/).

Regenerationsvorgänge spielen bei schnell proliferierenden Normalgeweben sowie bei Tumoren eine große Rolle. Das Mucosaepithel des Darms zeigt beide oben erwähnten Formen der Regeneration, wie sich das bei unseren histologischen Untersuchungen gut verfolgen ließ. Die Einwanderung von Epithelzellen vom Rand des Bestrahlungsfelds her hat, bei Dosen um 19 Gy und mehr, eine wichtige Bedeutung, die Repopulation innerhalb des Bestrahlungsfelds ist hier meist unvollständig. Bei niedrigeren Dosen überwiegt jedoch dieser Anteil und macht sich bei 14 Gy bereits nach 9 Tagen histologisch deutlich bemerkbar. Die in unseren Fraktionierungs-Serien bei 2F/29d gegenüber 2F/2d deutlich erhöhte LD-50 läßt sich durch diese Regenerationsvorgänge erklären. Die bei 2F/8d gegenüber 2F/2d unveränderte LD-50 zeigt, daß nach 7 Tagen die Repopulation noch verhältnismäßig wenig fortgeschritten ist. Dabei hat jedoch die verwendete Dosis pro Fraktion einen wesentlichen Einfluß auf die Zahl der überlebenden Epithel-Stammzellen, denn bei 5F/29d, wo das Intervall ebenfalls 7 Tage beträgt, genügt eine geringfügige Erniedrigung der Dosis pro Fraktion (11 Gy gegenüber 12 Gy bei 2F/8d), um eine starke Erholung des bestrahlten Colon-Abschnitts zu bewirken, die sich durch "Elkind-Repair" allein nicht erklären läßt. Für die Gefäß-Bindegewebs-Komponente des Darms ist die Regeneration im eigentlichen Sinne wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung. "Slow-Repair", wie er von Field et al. /10/ bei der Lunge von Mäusen gefunden wurde, könnte hier durchaus eine Rolle spielen, läßt sich jedoch bei unseren Versuchen nicht beweisen.

Wie sind die Verhältnisse bei anderen bisher existierenden Tiermodellen, die der Untersuchung chronischer

Strahlenwirkungen auf Normalgewebe dienen? Ebenfalls das Colon von Ratten wurde von Black et al. /4/ bestrahlt. Es wurde 300 kV-Röntgenstrahlung bei einer Dosisleistung von 0,39 Gy/min verwendet und über laterale Gegenfelder der Größe 8 x 16 mm appliziert. Die histologischen Veränderungen durch Einzeit- und fraktionierte Bestrahlung, die sich nach 4 bzw. nach 12 Monaten ergaben, wurden in ihrem Schweregrad durch ein Punktesystem beurteilt. Bewertet wurden: Ulzeration, Colitis cystica profunda, atypische Epithelregeneration, Fibrose und Gefäßsklerose. Für die halbmaximale Punktezahl wurde bei Einzeitbestrahlung eine Dosis von 40 Gy benötigt, was mit unseren Ergebnissen in Anbetracht des Volumeneffekts und möglicherweise eines gewissen Protraktionseffekts als vereinbar erscheint. Auch ein großer Einfluß der Fraktionierung auf die Schwere der Schäden wurde dabei aufgezeigt. Weitergehende Vergleiche mit unseren Ergebnissen sind schwierig, da neben den erwähnten unterschiedlichen experimentellen Bedingungen kein definierter klinischer Endpunkt verwendet wurde.

Die chronischen Strahlenschäden am Rückenmark von Wistar-Ratten wurden von van der Kogel /30/ untersucht. Dabei zeigte er, daß Einzeitbestrahlung des Rückenmarks mit Dosen über 20 Gy zu Nekrosen der weißen Substanz führt, welche innerhalb von 4 bis 7 Monaten auftreten, Bestrahlung mit Dosen von 17 bis 20 Gy hingegen führt nach wesentlich längeren Latenzzeiten zu Läsionen, die auf Gefäß-Bindegewebs-Schäden zurückzuführen sind. Das Rückenmark stellt zum Darm insofern einen Gegensatz dar, als das Parenchym des Rückenmarks ein wesentlich langsamer proliferierendes Gewebe ist,

als das Mucosaepithel. Bei Fraktionierung in klinischem Modus zeigte van der Kogel, daß das Rückenmark 75% der Dosis erholen kann, wobei im wesentlichen die Erholung vom subletalen Strahlenschaden und in geringem Ausmaß Regeneration (Proliferation Schwann'scher Zellen) dafür verantwortlich ist. White und Hornsey /49/ nahmen ebenfalls fraktionierte Bestrahlung am Rückenmark von Ratten vor. Sie zeigten, daß dabei der größte Teil an Erholung nach 24 h abgeschlossen ist und in den folgenden 14 Tagen keine weitere Erholung mehr stattfindet. Nach 32 Tagen war jedoch ein weiterer geringer Anstieg der erholten Dosis festzustellen. Qualitativ erinnert dieses Verhalten an die Ergebnisse unserer Darmbestrahlung. Die genannten Autoren untersuchten auch die Wirkung von schnellen Neutronen auf das Rückenmark. Van der Kogel /30/ stellte eine RBE von 3,7 fest, White und Hornsey /50/ schätzten ab, daß das Ausmaß an "Elkind-Repair" nach Neutronenbestrahlung etwa die Hälfte derjenigen nach Röntgenbestrahlung beträgt.

Die Strahlenreaktion von Lungengewebe wurde von Field et al. /10/ untersucht. Dabei wurde der Thorax von Mäusen bestrahlt. Es wurden 250 kV- und 7,5 MV-Röntgenstrahlung sowie schnelle Neutronen verwendet. Bei hinreichender Dosis starben die Tiere nach einem Zeitraum zwischen 40 und 180 Tagen an Pneumonitis. Für die Einzeitbestrahlung ergab sich eine LD-50 zwischen 11 und 13 Gy nach Photonenbestrahlung, für schnelle Neutronen lag dieser Wert etwa bei 8 Gy. Die Aufteilung der Röntgen-Strahlendosis in zwei Fraktionen führte zu LD-50-Werten von 14,5 Gy bei 24 h Intervall, 17 Gy bei 9 Tagen und 18 Gy bei 28 Tagen. 5 Fraktionen, verabreicht in 32 Tagen führten zu einer LD-50 von etwa

27 Gy, was einer erholten Dosis pro Fraktion von 69% der Dosis pro Fraktion entspricht. Da die Lunge ein langsam proliferierendes Gewebe darstellt, schlossen die Autoren Regeneration als wesentlichen Erholungsmechanismus aus und betrachteten als eigentlichen Vorgang neben "Elkind-Repair" den sog. Slow-Repair, welcher auch bei Endothelzellen auftreten soll. Nach der Bestrahlung mit schnellen Neutronen wird Slow-Rapair an der Mäuse-Lunge gemäß einer neueren Untersuchung von Field und Hornsey /11/ nicht beobachtet.

Die Lunge von Mäusen zeigt in diesem Experiment eine wesentlich größere Strahlensensibilität, als der Enddarm der Ratte in unseren Versuchen. Es ist jedoch zu bedenken, daß es sich dabei um die Bestrahlung des ganzen Organs handelt. Ob beim Darmgewebe Slow-Repair ebenfalls eine Rolle als Erholungsmechanismus spielt, war, wie bereits erwähnt, aufgrund unserer Experimente nicht festzustellen, da Regenerationsvorgänge an der schnell proliferierenden Komponente des Darms jenen eventuellen Einfluß überdecken.

Die Harnblase von Mäusen wurde von Stewart et al. /44/ untersucht. Ein Maß für den chronischen Strahlenschaden waren dabei die Miktionsfrequenz und die Blasenkapazität. Die Bestrahlung erfolgte mittels Elektronen. Auch bei der Harnblase scheint die Reparatur des subletalen Strahlenschadens der wesentliche Erholungsmechanismus zu sein. Die Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Fraktionen von 24 h auf 4 Wochen bringt keine zusätzliche Erholung. Die erholte Dosis pro Fraktion betrug bei 5 Fraktionen in 4 Tagen 80% der Dosis pro Fraktion. Auf Hydronephrose als Nebenwirkung der Blasen-Bestrahlung wird ausdrücklich hingewiesen.

Im Vergleich zum Colon zeigt die Harnblase zwar einen ähnlichen histologischen Aufbau, aufgrund des geringeren Zellumsatzes ist das Urothel jedoch weniger strahlensensibel. Der Epithelschaden ist hier keine wesentliche Bestrahlungsfolge und die Regeneration spielt deshalb kaum eine Rolle.

Das für strahlenbiologische Untersuchungen am besten zugängliche Organ ist die Haut. Sie besteht ebenfalls aus Epithel und einer Gefäß-Bindegewebs-Komponente. Dabei lassen sich aufgrund der Topographie auch Frühreaktionen wesentlich leichter erfassen, als bei anderen Organen. Anhand des Verhaltens dieser Frühreaktionen entwickelte Ellis /8/ seine NSD-Formel, von der man erhofft hatte, daß sie für alle Normalgewebe und auch für derern Spätreaktionen gelten würde. Für die Vergleichbarkeit mit den Verhältnissen beim Menschen als besonders geeignet erwies sich die Haut des Schweines. Ein häufig verwendetes Modell zur Untersuchung des chronischen Strahlenschadens ist die Kontraktion von quadratischen Hautfeldern. Dabei handelt es sich nach Hopewell /23/ um eine Atrophie der Cutis, für die im wesentlichen die Schädigung des Gefäßsystems verantwortlich ist. Withers et al. /53/ zeigten mit dieser Technik, daß zwischen der Intensität der akuten und der chronischen Hautreaktion keine Korrelation besteht und daß zwei wöchentliche Fraktionen über einen Zeitraum von 6,5 Wochen, die eine verhältnismäßig geringe akute Reaktion bewirken, eine schwere chronische Reaktion zur Folge haben. Bei gleicher Gesamtdosis sind die Verhältnisse bei 5 wöchentlichen Fraktionen umgekehrt.

Eine ähnliche Untersuchung führten Hopewell et al. /22/ durch. Sie zeigten, daß für eine vorgegebene Intensität der akuten Reaktion der chronische Strahlenschaden sich verstärkt, wenn man bei gleichbleibender Gesamtdosis die wöchentliche Fraktionenzahl von 5 auf 2 reduziert. Aus den dabei erzielten Fraktionierungsdaten und Ergebnissen läßt sich errechnen, daß in Bezug auf den chronischen Schaden bei 30 Fraktionen in 39 Tagen 76% der Dosis pro Fraktion erholt werden, während bei 6 Fraktionen in 39 Tagen die Erholung nur 26% beträgt.

Während bei unserer Bestrahlung des Ratten-Colons die akute Reaktion nur unzulänglich zu verfolgen oder gar zu quantifizieren ist, finden sich für den chronischen Schaden sehr ähnliche Verhältnisse, wie bei der Haut: Vergleicht man die LD-50 bei 2F/8d und 3F/8d, so zeigt die stärkere Fraktionierung die größere Gewebeschonung.

Withers et al. /52/ untersuchten an der Haut auch die RBE von 15 MeV-Neutronen gegenüber Röntgenstrahlung und fanden, daß sie bei klinischer Fraktionierung mit 3,4 für den chronischen Schaden wesentlich größer ist, als für den akuten.

Ein anderes Tiermodell zur Untersuchung der Haut wird von Denekamp /6/ beschrieben, wobei die Extremitäten von Mäusen bestrahlt wurden. Es wurde die Intensität der akuten Reaktion mit der Deformierung nach 6 Monaten als Indikator des chronischen Strahlenschadens verglichen. Dabei zeigte sich, daß der chronische Effekt sehr stark vom Ausmaß des akuten abhängt und nur bei hoher Fraktionierung sich Unterschiede ergeben. Denekamp folgert daraus, daß dieses Modell für die

Untersuchung von Spätschäden wenig geeignet sei, da diese wahrscheinlich nur eine sekundäre Folge der akuten Epithelschädigung darstellten. Bei unserem Darm-Modell ist möglicherweise die akute Reaktion auf Bestrahlung ebenfalls mit der chronischen stark korreliert. Beim Darm interessierten wir uns jedoch im wesentlichen nur für den klinischen Endpunkt.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, wie sich die Ansichten über die Definition des chronischen Strahlenschadens unterscheiden. Hopewell und Gunn /24/ lassen nur Folgen des Gefäß-Bindegewebs-Schadens als chronischen Strahlenschaden gelten, während Peters und Withers /36/ vom klinischen Kriterium des symptomfreien Intervalls ausgehen. Dies ist auch unser Standpunkt. Im übrigen bilden bei allen Organen Parenchym (wie z. B. das Mucosaepithel) und zugehöriges Gefäß-Bindegewebe eine untrennbare funktionelle Einheit, eine gegenseitige Beeinflussung ist zu erwarten.

Vergleicht man die Anteile der erholten Dosis pro Fraktion bei den verschiedenen aufgeführten Experimenten mit unseren Ergebnissen, so zeigt sich, daß der Enddarm neben Rückenmark und Harnblase zu den sehr erholungsfähigen Organen gehört und die Erholungsfähigkeit der Haut bezüglich des chronischen Strahlenschadens im Fraktonierungsbereich, der von uns untersucht wurde, weit übertrifft.

Wie verhält sich nun menschliches Darmgewebe nach ionisierender Bestrahlung? Wie schon eingangs erwähnt, sind gezielte Experimente zur Untersuchung der Strahlenreaktion des menschlichen Darms nicht möglich. Man ist im wesentlichen auf die Beobachtung von Nebenwir-

kungen bei Tumorbestrahlungen angewiesen. Dabei zeigt sich, daß der Darm in mehreren klinischen Phasen auf die Bestrahlung reagiert. Rubin und Casarett /41/ geben eine ausführliche Darstellung des Verlaufs dieser Nebenwirkung der Strahlentherapie. Sie unterscheiden bei allen Organen klinisch eine akute (bis 6 Monate nach Bestrahlung), subakute (7 - 12 Monate), chronische (2 - 5 Jahre) und späte Phase (über 5 Jahre). Die Reaktionen von Dünndarm und Dickdarm wirken sich in ihrer klinischen Symptomatik unterschiedlich aus.

In der akuten klinischen Phase des Dünndarms bestehen Hypermotilität, herabgesetzte Passagezeit, kolikartige Schmerzzustände, Diarrhoe und Resorptionsstörungen. Hypoproteinämie kann vorkommen. Sekundäre Faktoren, wie bakterielle Einflüsse können die Situation komplizieren. Beim Dickdarm besteht die Symptomatik dieser Phase in wässrigen, ungeformten Stühlen, Tenesmen und dem Gefühl unvollständiger Darmentleerung. Histopathologisch stehen in der akuten Phase die frühen Epithelveränderungen im Vordergrund, zusammen mit Frühreaktionen des Gefäßsystems, wie Schwellung der Endothelzellen, fibrinoide Wandverquellung, Hyperämie und Ödembildung. Es kommt zu entzündlicher Infiltration des Gewebes. Ulzerationen können jetzt bereits auftreten, sind jedoch selten. Auffällig ist das fleckförmige Verteilungsmuster dieser Läsionen, Einflüsse der Immobilisation von Darmschlingen werden diskutiert. Perforationen kommen in dieser Phase jedoch nur bei Lymphom-Bestrahlung vor, wenn die Darmwand lymphomatös befallen ist und ein schneller Tumorzerfall vor dem Beginn von Reparaturprozessen eintritt. Die akuten Symptome verschwinden einige Tage bis Wochen nach

Abschluß der Bestrahlung, sie können allerdings rezidivieren.

Die subakute klinische Phase erscheint beim Dünndarm unter dem Bild des akuten Abdomens. Es können Übelkeit und Erbrechen, sowie Diarrhoe mit blutigem Stuhl auftreten, häufiger ist jedoch Obstruktion mit Ileus. Bei der Laparotomie findet sich dann in der Regel eine gangränöse Dünndarmschlinge. Beim Dickdarm tritt diese Phase 6 - 12 Monate nach Bestrahlung auf, meist mit schmerzloser rektaler Blutung, in schweren Fällen mit Obstipation aufgrund schmerzhafter Defäkation bei Rectum-Läsion. Bei Beteiligung des Colon sigmoideum tritt Diarrhoe mit Schleim und Blut im Stuhl auf. Die Schwere der Dickdarmreaktion läßt sich in drei Grade einteilen. Der erste Grad besteht in Verdickung der Darmwand und Exsudation, der zweite zeigt Ulzeration, der dritte zeigt rectale Striktur- und Fistelbildung. Pathogenetisch liegt dieser Phase die Strahlenreaktion des Gefäß-Bindegewebes zugrunde. Nachdem der Epithelschaden bereits während der akuten Phase in unterschiedlichem Ausmaß abgeheilt ist, kommt es jetzt zur Hyalinisation und Fibrose des Bindegewebes und zur Manifestation des Gefäßschadens in Form degenerativer Veränderungen mit Verschlüssen. Als Folge hiervon können Ulzerationen des Darms entstehen, deren Abheilung wiederum zur Narbenbildung mit stenosierender Wirkung führt.

Die chronische klinische Periode äußert sich am Dünndarm während eines Zeitraums von 1 bis 11 Jahren nach Bestrahlung in abdominellen Schmerzen und allmählicher Obstruktion. Die Schmerzen haben kolikartigen Charakter und sind von Übelkeit und Erbrechen begleitet.

Blutungen sind jetzt eher selten, Gewichtsverlust ist häufig. Im Röntgenbild zeigen sich Dünndarmsegmente, die teils erweitert, teils unregelmäßig stenosiert und ulzeriert, verlagert oder komprimiert sind. Die Passagezeit kann beschleunigt oder auch verzögert sein. Am Dickdarm äußert sich diese Phase nach 1 bis 2 Jahren oder noch später, wobei akute und subakute Phase klinisch stumm gewesen sein können. Typisch sind plötzliche krampfartige Schmerzen, der Stuhl ist im Kaliber reduziert und die Defäkation erfolgt mit inkompletter Entleerung. Das Röntgenbild zeigt hier eine Sanduhrform des befallenen Dickdarmabschnitts, das Colon transversum kann nach oben konvex verlaufen als Folge einer Verkürzung des Mesocolons und des Mesenteriums. Die differentialdiagnostische Unterscheidung von einem primären Malignom oder von der Infiltration eines Rezidivtumors kann schwierig sein. Histopathologisch liegt in dieser Phase eine chronische Fibroatrophie des Darmbindegewebes oder eine chronische Ulzeration vor, mit daraus folgenden konstriktiven Auswirkungen. Als Hauptursache hierfür gilt, neben dem direkten Strahlenschaden des Bindegewebes, der chronisch fortschreitende Strahlenschaden des Gefäßsystems mit daraus folgender Unterversorgung der abhängigen Gewebekomponenten.

Am Dickdarm läßt sich noch eine späte klinische Phase erfassen, die 10 Jahre und mehr nach Bestrahlung in Erscheinung tritt und durch ein strahleninduziertes Karzinom des Rectosigmoids gekennzeichnet ist.

Welcher Vergleich läßt sich nun aus unseren Bestrahlungsexperimenten am Rattendarm mit den Verhältnissen beim Menschen ziehen? Der Darmverschluß bei der Ratte

nach Teilbestrahlung des Colon descendens ist, wie gezeigt, Indikator für ein Ringulcus, das die Transportfunktion des Darms zum Erliegen bringt. Beim Menschen tritt Ulzeration des Darms nach Bestrahlung in der akuten Phase selten auf, sie ist typisch für die subakute und die chronische Phase. Diesen Phasen wäre demnach die von uns im Tierexperiment provozierte Läsion zuzuordnen; auch in den von uns gefundenen histopathologischen Veränderungen, wie Gefäßschaden und Strahlenfibrose der Submucosa besteht Übereinstimmung. In unseren Versuchen tritt bei hoher Strahlendosis Darmulzeration jedoch oft auch schon sehr kurze Zeit nach der Bestrahlung auf, die klinische Symptomatik bei der Ratte zeigt also eine weniger strenge Phasenhaftigkeit, die Übergänge sind sehr fließend.

Von welchen Faktoren hängt es nun beim Menschen ab, ob eine gravierende Schädigung des Darms als Nebenwirkung der Strahlentherapie auftritt oder nicht. In ihrer Übersicht nennen Rubin und Casarett /41/ an erster Stelle die Strahlendosis. Bei klinischer Fraktionierung (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen einer Woche je 1,5 bis 2 Gy, insgesamt für 6 Wochen) nennen sie für den Dünndarm eine maximal tolerierte Dosis von 6000 R bezüglich schwerer Spätschäden, während die Bestrahlung großer Dünndarmvolumina bereits nach 4000 R zu Störungen der Motilität und der Absorption führen kann. Für den Dickdarm nennen sie kritische Toleranzdosen im Bereich zwischen 4000 und 6500 R. Bei Megavoltbestrahlung der Beckenregion soll 6000 R noch eine sichere Dosis sein. Das Rectum, das meist bei gynäkologischer Strahlentherapie gefährdet ist, zeigt eine stark ansteigende Komplikationsrate wenn 6000 R überschritten werden. Variationen in den Angaben für die

Toleranzdosis ergeben sich dadurch, daß diese von verschiedenen Untersuchern angegeben wurden, welche mit unterschiedlichen Bestrahlungstechniken arbeiteten. In einer ausführlichen kasuistischen Untersuchung zeigten Fletcher et al. /13/ für den Fall gynäkologischer Tumoren, daß es keine absoluten Dosiswerte für die Strahlentoleranz des Rectums und der Harnblase gibt, und daß die Radium-Therapie nicht nach theoretischen Werten der Dosisverteilung für Rectum und Blase ausgerichtet werden soll, sondern nach direkt gemessenen Werten in diesen Organen. Roswit et al. /40/ setzen sich noch weitergehend mit der in-vivo-Dosimetrie bei Tumorbestrahlungen, die den Darm gefährden, auseinander. Sie weisen auch auf die individuelle Empfindlichkeit der einzelnen Patienten hin, die niemals vorhergesagt werden kann. Sie betonen, daß das Fehlen akuter Strahlenreaktionen des Darms nicht als Indikator für das Ausbleiben schwerer chronischer Schäden gewertet werden kann. Ferner weisen sie darauf hin, daß der Strahlentherapeut die Dosierung von der Ausdehnung des zu bestrahlenden malignen Prozesses abhängig machen und dabei eventuell ein erhöhtes Risiko für das mitbestrahlte Normalgewebe Darm in Kauf nehmen muß.

Trott /46/ stellt ausdrücklich fest, daß im Gegensatz zur früheren Auffassung die Dosiseffektkurven bei der Mitbestrahlung von menschlichem Darmgewebe auch bezüglich chronischer Auswirkungen steil sind. In dieser Hinsicht stimmen die Ergebnisse an unserem Rattendarm-Modell wiederum qualitativ mit den Verhältnissen beim Menschen überein.

Außer von der Dosis ist die Strahlenreaktion des menschlichen Darms nach Rubin und Casarett /41/ sowie

nach Roswit et al. /40/ deutlich abhängig vom bestrahlten Darmvolumen.

Neben diesen physikalischen Faktoren spielen nach Rubin und Casarett /41/ biologische Faktoren eine Rolle. Das Alter kann durch degenerative Vorveränderungen einen Einfluß auf die Manifestation von Strahlenschäden haben. Bei den anatomischen Einflüssen wird angeführt, daß theoretische Überlegungen Prädilektionsstellen für Strahlenschäden erwarten lassen, nämlich dort, wo sich der Übergang zwischen zwei Gefäßversorgungs-Gebieten befindet. Beim menschlichen Rectum liegen solche Verhältnisse in Höhe des hinteren Scheidengewölbes vor.

Auch rassische Einflüsse sollen sich bemerkbar machen. So sollen in den USA Patientinnen aus der negroiden Bevölkerung eine weitaus höhere Komplikationsrate durch rectovaginale Fisteln aufweisen, als jene aus der weißen Bevölkerung (Rubin und Casarett /41/).

Adhäsionen von Darmschlingen können dadurch eine Rolle spielen, daß hier die freie Beweglichkeit des Darms aufgehoben ist und die betroffene Darmschlinge stets in der gleichen Position im Bestrahlungsfeld fixiert ist. Auch vorausgegangene chirurgische Eingriffe im Abdomen erhöhen das Risiko einer Strahlenschädigung des Darms, unabhängig vom Alter des Patienten.

Für den Fall der Ulzeration wird diskutiert, daß der Faecesstrom im Darm und bakterielle Einflüsse eine große Rolle spielen.

Wie weit lassen sich die Ergebnisse eines Tierexperiments quantitativ mit den Verhältnissen beim Menschen vergleichen? Bei manchen Organen, wie z. B. der Haut, ist ein Vergleich mit den Ergebnissen an Nagetieren aufgrund anatomischer Unterschiede ungünstig. Beim Darm scheinen jedoch zumindest diesbezüglich keine schwerwiegenden Verschiedenheiten zu bestehen.

Der direkte Vergleich unserer Ergebnisse mit klinischen Daten ist jedoch schon deshalb schwierig, da Angaben beim Menschen sich auf einen Beobachtungszeitraum beziehen, der das gesamte Lebensalter einer Ratte weitaus übersteigt. Welcher Zeitspanne im Leben des Menschen 200 Ratten-Tage entsprechen, ist nicht bekannt. Die klinische Fraktionierung ist, wie erwähnt, auch wesentlich stärker, als bei unseren Versuchen. Von einem solchen Experiment wurde bisher wegen des großen Aufwandes und der Belastung der Versuchstiere abgesehen. In Anbetracht unserer bisherigen Ergebnisse scheint ein solcher Versuch jedoch gerechtfertigt.

Um die Ergebnisse von Experimenten an Versuchstieren quantitativ zu den Verhältnissen beim Menschen in Beziehung zu setzen, bietet sich als Vergleichsbasis trotz vieler Vorbehalte die Nominal Standard Dose (NSD) nach Ellis /8/ an. Dieses Konzept gilt zwar strenggenommen nur für die akute Reaktion des Haut-Bindegewebes, wird jedoch auf die meisten übrigen Organsysteme angewandt. Weiter unten wird noch gezeigt, daß auch am Darmgewebe der Ratte von einer strengen Gültigkeit keine Rede sein kann.

In der Aufstellung von Organ-Toleranzdosen in Tabelle 4.3-1 wird angegeben, bis zu welcher Gesamtdosis bei

Tabelle 4.3-1: Organ-Toleranzdosen $TD_{5/5}$ und $TD_{50/5}$ beim Menschen, wie sie sich aus Beobachtungen nach klinischer Strahlentherapie ableiten lassen, nach Rubin und Casarett /42/. Zugehörige $NSD_{5/5}$-Werte nach Herrmann /21/.

| Organ | Läsion | $TD_{5/5}$ [Gy] | $TD_{50/5}$ [Gy] | $NSD_{5/5}$ [ret] |
|---|---|---|---|---|
| Haut | Ulcus, Fibrose | 55 | 70 | 1750 |
| Bindegewebe | Fibrose | 60 | | 1700 |
| Mundhöhle, Ösophagus | Ulcus, Striktur | 60 | 75 | 1700 |
| Magen | Ulcus, Perforation | 45 | 50 | 1400 |
| Dünndarm, Dickdarm | Ulcus, Striktur | 45 | 65 | 1400 |
| Rectum | Ulcus, Striktur | 55 | 80 | 1750 |
| Leber | funktionelles Versagen, Ascites | 35 | 45 | 1200 |
| Pankreas | Verlust der sekretorischen Funktion | 75 | 150 | 2250 |
| Nieren | Nephro-sklerose | 23 | 28 | 900 |
| Larynx | Ödem | 60 | 70 | 1756 |
| Lunge (Lappen) | Pneumonitis, Fibrose | 40 | 60 | 1350 |
| Lunge (total) | Pneumonitis, Fibrose | 25 | 30 | 950 |
| Herz | Pericarditis, Pancarditis | 40 | 60 | 1500 |
| Kapillaren | Teleangi-ektasie, Sklerose | 60 | 100 | 1750 |
| Uterus | Nekrose, Perforation | 100 | 200 | 2400 |

| Organ | Läsion | $TD_{5/5}$ [Gy] | $TD_{50/5}$ [Gy] | $NSD_{5/5}$ [ret] |
|---|---|---|---|---|
| Vagina | Ulcus, Fistel | 90 | 100 | 2200 |
| Harnblase | Ulcus, Kontraktur | 60 | 80 | 1750 |
| Ureter | Striktur, Obstruktion | 75 | 100 | 2000 |
| Hoden | permanente Sterilität | 5 | 20 | 550 |
| Ovar | permanente Sterilität | 2 | 6,3 | 400 |
| Knochenmark (Teilkörper-bestrahlung) | Hypoplasie | 20 | 40 | 860 |
| Knochenmark (Ganzkörper-bestrahlung) | Hypoplasie | 2 | 5,5 | 300 |
| Knorpel (kindlich) | Wachstums-hemmung | 10 | 30 | 800 |
| Knorpel (erwachsen) | Nekrose | 60 | 100 | 1800 |
| Knochen (kindlich) | Wachstums-hemmung | 20 | 30 | 850 |
| Knochen (erwachsen) | Nekrose | 60 | 150 | 1850 |
| ZNS, Rückenmark | Nekrose | 50 | 60 | 1550 |

klinischer Fraktionierung weniger als 5% bzw. 50% der behandelten Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Bestrahlung Organschäden zeigen ($TD_{5/5}$ bzw. $TD_{50/5}$). Die Werte sind einer Übersicht von Rubin und Casarett /42/ entnommen, die zugehörigen $NSD_{5/5}$-Werte finden sich bei Herrmann /21/.

Bei unseren Versuchen betrug in allen Einzeitbestrahlungs-Serien einschließlich der kombinierten Behandlung mit Adriamycin die niedrigste Dosis, nach der überhaupt Darmverschluß auftrat, 15 Gy (2 Ratten, Latenzzeit über 200 Tage). Dieser Wert könnte am ehesten mit einer $TD_{5/5}$ für Einzeitbestrahlung verglichen werden, was der $NSD_{5/5}$ entsprechen würde. Er kommt dem tabellierten Wert für den Dickdarm recht nahe. Nach unserer Deutung der Pathogenese des Darmverschlusses bei unseren Ratten ist für die Entstehung des Ring-Ulcus im bestrahlten Darm das Gefäß-Bindegewebe maßgeblich beteiligt. Die $NSD_{5/5}$ für Bindegewebe liegt mit 1700 ret durchaus noch in der Nähe des Wertes für die Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt.

Vergleicht man anhand der obigen Tabelle die NSD-Werte für die verschiedenen Organe, so ist zu erkennen, daß der Darm in seiner Strahlensensibilität eine mittlere Position einnimmt, zwischen empfindlichen Geweben wie Knochenmark, Gonaden, Lunge und Nieren, und strahlenresistenten Geweben wie Pankreas, Ureteren, Uterus, Vagina, Knorpel und Knochen.

### 4.3.2. Das NSD-Konzept

Anhand unserer Fraktionierungsdaten sei versucht, das NSD-Konzept auf seine Gültigkeit am Darmgewebe zu überprüfen. Die von Ellis /8/ 1967 entwickelte Formel zur Beschreibung der akuten Strahlenreaktion der Haut in Abhängigkeit von Fraktionenzahl und Behandlungsdauer lautet:

$$NSD = D \cdot N^{-a} \cdot T^{-b}$$

Dabei ist NSD die "Nominal Standard Dose", D die Gesamtdosis, N die Anzahl der Fraktionen, T die Anzahl der Tage des Behandlungszeitraums.

Die Exponenten für T und N waren zunächst nur für die Haut bestimmt worden, und zwar zu a = 0,24 und b = = 0,11. Unter der Vorstellung, jedes Organstroma hätte die selbe Strahlensensibilität und würde über das Schicksal eines Organs nach Bestrahlung entscheiden, wurde die NSD-Formel auch auf andere Gewebe angewandt.

Durch Logarithmieren der obigen Gleichung gelangt man zu

$$\lg \mathrm{NSD} = \mathrm{const.} = \lg D - b \cdot \lg T - a \cdot \lg N \ .$$

Für konstantes N gilt dann:

$$\lg D = b \cdot \lg T + \mathrm{const.}'$$

und für konstantes T gilt:

$$\lg D = a \cdot \lg N + \mathrm{const.}''$$

Es sollten sich also bei doppelt logarithmischer Auftragung von D gegen N bzw. T Geraden ergeben, deren Steigung den entsprechenden Exponenten entspricht.

Die graphische Bestimmung der Exponenten für unsere Fraktionierungsversuche ist in Abbildung 4.3-2 gezeigt.

Ergebnis:

N = 2: b = 0,00 bzw. 0,095

T = 8: a = 0,24

T = 29: a = 0,73

Die Tendenz, daß der Exponent für T deutlich kleiner ist, als der für N, wurde eindeutig bestätigt. Er liegt in der selben "Größenordnung" wie für das Haut-Bindegewebe, bzw. noch darunter. Der Exponent für N hat zum einen den gleichen Wert, wie für die Haut, zum andern jedoch liegt er deutlich höher, was bedeutet, daß der Fraktionenzahl für die Schonung des Darmgewebes bezüglich des chronischen Strahlenschadens eine noch größere Bedeutung zukommt, als bei der akuten Hautreaktion. Eine einheitliche Darstellung der Abhängigkeiten zwischen Gesamtdosis, Fraktionenzahl und Behandlungsdauer für gleiche Auswirkung am Darmgewebe ist jedoch nach unserem Tiermodell mit der NSD-Formel nicht möglich.

Die Unmöglichkeit der generellen Anwendung des NSD-Konzepts in Bezug auf chronische Strahlenschäden wird

---

Abbildung 4.3-2: NSD-Konzept: Bestimmung der Exponenten a und b in der NSD-Gleichung aus den LD-50-Werten der fraktionierten Teilbestrahlung des Colon descendens der Ratte bezüglich des Endpunktes Darmverschluß.

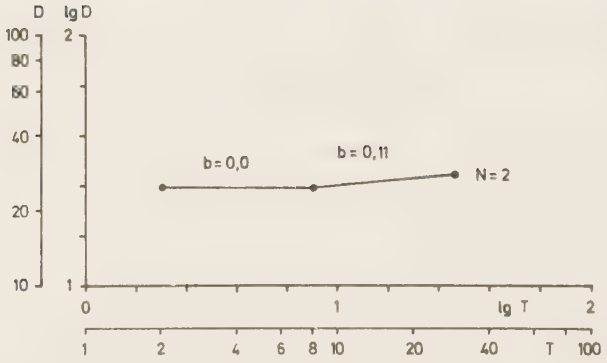


Abbildung 4.3-2a: Dekadischer Logarithmus der Dosis D in Abhängigkeit vom dekadischen Logarithmus der Anzahl T der Tage des Behandlungszeitraums. b entspricht der Steigung der Strecken zwischen Wertepaaren mit gleicher Fraktionenzahl.

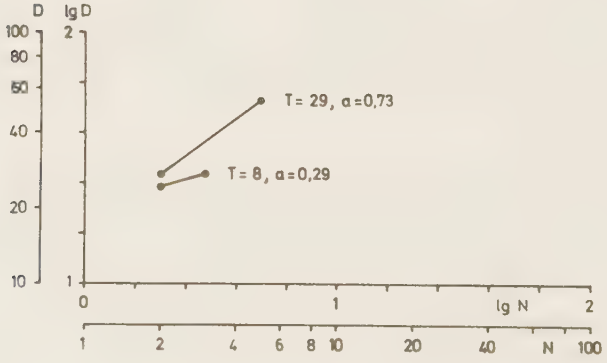


Abbildung 4.3-2b: Dekadischer Logarithmus der Dosis D in Abhängigkeit vom dekadischen Logarithmus der Anzahl N der Fraktionen. a entspricht der Steigung der Strekken zwischen Wertepaaren mit gleicher Behandlungsdauer.

in vielen bereits erwähnten Fraktonierungsexperimenten an Normalgeweben gezeigt. So berichten Hopewell et al. /22/ für die Cutis-Atrophie der Haut über unterschiedliche Exponenten der Fraktionenzahl je nach deren Größe. Für den Zeit-Exponenten ergab sich bei ihnen sogar ein negativer Wert. Withers et al. /53/ berichten bei ihren Hautuntersuchungen ebenfalls über Werte der Exponenten, die von denen, die Ellis gefunden hatte, abweichen. Es ergaben sich auch unterschiedliche Werte für den akuten und den chronischen Strahlenschaden. Der Exponent a ist dabei für den chronischen Schaden ca. 0,45, für den akuten zwischen 0,02 und 0,18, abhängig von der Höhe der Einzeldosis.

Beim Rückenmark fand van der Kogel /30/ für a Werte von etwa 0,4, während b vernachlässigbar klein ist. Der Wert von a wird von White und Hornsey /49/ bestätigt, für b indessen fanden sie 0,07.

Ferner berichten Bates und Peters /2/ über die Resultate der Bestrahlung von Patientinnen mit Mamma-Karzinom, bei welchen die Anwendung der NSD-Formel zwecks Reduzierung der Anzahl der Fraktionen zu einer Überdosierung an der Haut geführt hatte.

Abgesehen von der Vielzahl der experimentellen und empirischen Ergebnisse, die die Allgemeingültigkeit des NSD-Konzepts widerlegen, befaßt sich Withers /51/ in grundsätzlichen Überlegungen mit der Problematik der Isoeffekt-Formeln. Er kritisiert dabei nicht nur die Verwendung subjektiver Endpunkte und deren unterschiedliche Interpretation, sondern er führt auch strahlenbiologische Gründe gegen die generelle Anwendbarkeit dieser Gleichungen an. Insbesondere widersprechen aufgrund experimenteller Erfahrungen folgende

Gründe: Bei hinreichend starker Fraktionierung wird der subletale Strahlenschaden vollständig erholt. Weitere Vermehrung der Fraktionen bei gleicher Gesamtdosis führt dann nicht mehr zu stärkerer Erholung, d. h. der Einfluß von N verschwindet und der Exponent a müßte gegen 0 gehen. Den Einfluß der Behandlungsdauer T schreibt Withers der Regeneration zu. Verschiedene Gewebe regenerieren unterschiedlich schnell. Auch der Beginn der Regeneration nach Bestrahlung ist unterschiedlich, so daß ein konstanter Exponent von T nicht zu rechtfertigen ist. Withers schließt daraus, daß der praktische Wert der bisher bestehenden Isoeffektformeln begrenzt ist und ihre weitläufige Anwendung gefährlich sein kann.

Als grundsätzlicher Kritikpunkt wäre auch noch anzuführen, was gerade unsere Experimente im speziellen gezeigt haben: Die Entwicklung des chronischen Strahlenschadens am Darm, die von uns an der Ratte untersucht wurde, hängt nicht allein von der Reaktion des Gefäß-Bindegewebs-Apparates ab, sondern sehr wahrscheinlich auch von der Schädigung des rasch proliferierenden Epithels. Entsprechende Verhältnisse sind auch für viele andere Organe anzunehmen, und damit ist die eigentliche Voraussetzung für eine generelle Anwendung der NSD-Formel nicht erfüllt.

### 4.4. Die unterschiedliche Empfindlichkeit des Ratten-Colons bei externer und intracavitärer Bestrahlung

Auffallend ist der große Unterschied zwischen der LD-50 von 19,5 Gy bei externer Einzeitbestrahlung (Serie SD) und der LD-50 von 33 Gy bei der bezüglich der

Länge des Bestrahlungsfeldes vergleichbaren intracavitären Bestrahlungs-Serie A/L=35. Eine befriedigende Erklärung wurde bisher hierfür nicht gefunden. Ein Unterschied in der Strahlenqualität liegt nicht vor, beide Male wird Photonenstrahlung mittlerer Energie verwendet.

Einflüsse von Hypoxie sind eher zu diskutieren. Eine diesbezügliche Untersuchung führten Forsberg et al. /14/ am Ratten-Dünndarm durch. Sie bestrahlten jeweils 3 Segmente des vorgelagerten distalen Ileums, wobei in einem dieser Segmente Ischämie durch abbaubare Stärkepartikel erzeugt wurde, die in den zugehörigen Ast der Arteria mesenterica superior injiziert worden waren. Es wurde 8 MV-Röntgenstrahlung bei einer Dosisleistung von 13 Gy/min im Dosisbereich zwischen 7,5 und 25 Gy verwendet. 4 Wochen nach Bestrahlung wurden die Tiere getötet und die bestrahlten Segmente histologisch untersucht, sowie deren Hydroxyprolin-Gehalt bestimmt. Beurteilt wurden Zerstörungen und Veränderungen der Mucosa sowie Fibrose der Darmwand. Die veröffentlichten histologischen Bilder zeigen ähnliche Veränderungen, wie sie sich auch bei unseren Untersuchungen ergaben: Erosion, tiefe Ulzeration, Fibrose. Es wird berichtet, daß bei einem der 23 bestrahlten Tiere Darmverschluß aufgetreten war. Das wesentliche Ergebnis der histologischen Untersuchungen war, daß die bei Bestrahlung hypoxischen Segmente bezüglich des Epithelschadens sowie der Fibrose eindeutig geringere Veränderungen aufwiesen, als die euoxischen. Der Hydroxyprolin-Gehalt als Indikator der Fibrose verhielt sich entsprechend. Ob diese Fibrose aufgrund einer direkten Strahlenreaktion von Fibroblasten oder reaktiv infolge des Epithelschadens entsteht, bleibt offen.

In einem früheren Experiment hatten Larsson et al. /31/ Abschnitte des Ratten-Enddarms durch Instillation einer Norepinephrin-Lösung anämisch und damit hypoxisch gemacht, dann mit Protonen bzw. mit Gammastrahlung bestrahlt und die histologischen Frühreaktionen mit denen in euoxisch bestrahlten Colon-Abschnitten verglichen. Dabei zeigten die Proben aus hypoxisch bestrahltem Colon für beide verwendeten Strahlenarten geringergradige Veränderungen, als die aus euoxisch bestrahltem Colon.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen rechtfertigen unsere Vermutung, daß bei unserer intracavitären Bestrahlung des Ratten-Colons Hypoxie auf die Größe der LD-50 Einfluß gehabt haben könnte. Wie hierbei Hypoxie zustande kommen könnte, ist jedoch nicht ganz klar. Die Vermutung, die Dehnung der Darmwand durch das 6 mm dicke Applikatorrohr auf einer Länge von 85 mm könnte die Durchblutung des betroffenen Darmabschnitts drosseln, wurde durch das schon beschriebene Experiment widerlegt, bei welchem ein "Dummy-Applikator" aus Polyäthylen während externer Einzeitbestrahlung in das distale Colon der Ratten eingeführt war. Dies führte zu keiner Änderung der LD-50.

Bleibt noch zu untersuchen, ob durch den Edelstahl-Applikator, auf dessen Temperatur (Raumtemperatur ca. 20° C) beim Einführen in den Rattendarm nicht geachtet worden war, eine Kälte-Kontraktion der Blutgefäße in der Darmwand und damit lokale Hypoxie hervorgerufen worden sein könnte. Nach Brück /5/ reagieren Blutgefäße auf Temperaturänderungen auch direkt, also ohne nervale Vermittlung. Es ist allerdings nicht bekannt, wie lange ein solcher Gefäßspasmus bei Erwärmung des

Applikators im Körperinnern der Ratte weiterbestehen könnte. Eine geringe Kühlung könnte immerhin durch Ableitung von Wärme über das Metallrohr aufrechterhalten werden. Über ein diesbezügliches Bestrahlungsexperiment mit auf 38° C angewärmtem bzw. auf weniger als Zimmertemperatur abgekühltem Applikator berichtet Spiethoff /43/. Die LD-50 nach Bestrahlung mit kaltem Applikator bei einer Quellenweg-Länge von 35 mm betrug ca. 30 Gy, gegenüber 33 Gy bei der entsprechenden früheren Bestrahlungsreihe. Nach Bestrahlung mit warmem Applikator betrug die LD-50 ca. 26 Gy, was eine deutliche Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit bedeutet. Die LD-50 bei der externen Bestrahlung liegt jedoch immer noch weit niedriger.

In einem von Spiethoff /43/ durchgeführten Experiment, bei dem intracavitäre Einzeitbestrahlung des Colon descendens von Ratten mit der Applikation des "Hypoxic Sensitizer" Misonidazol kombiniert wurde, zeigte sich, daß hiernach bei einer LD-50 von ca. 27,5 Gy Darmverschluß schon bei deutlich niedrigeren Strahlendosen auftritt, als ohne Misonidazol. Die Dosiseffektkurve verläuft jedoch flacher als sonst. Auch hier werden die Verhältnisse bei der externen Bestrahlung nicht erreicht. Immerhin könnte das Ergebnis dieses Versuchs doch auf hypoxische Verhältnisse bei unserer intracavitären Teilbestrahlung des Ratten-Enddarms hinweisen.

Eine weitere mögliche Erklärung für die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit des Ratten-Colons bei intracavitärer und externer Bestrahlung ist darin zu suchen, daß bei der externen Bestrahlung der gesamte zugehörige Mesenterialabschnitt mit seinen versorgenden

Gefäßen mit voller Dosis bestrahlt wird, was bei intracavitärer Bestrahlung nicht der Fall ist. Bei der intracavitären Bestrahlungstechnik ist nämlich anzunehmen, daß das Mesenterium des Colon descendens in sagittaler Richtung entfaltet ist. Dadurch nimmt aufgrund der geometrischen Verhältnisse die Dosisbelastung zur Mesenterialwurzel hin verhältnismäßig stark ab, und der größte Anteil des zum bestrahlten Colon-Abschnitt gehörigen Mesenteriums erhält weit unter 50% der Nominaldosis.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der klinischen Strahlentherapie wird die Strahlendosis durch die Reaktion von Normalgeweben begrenzt. Im Bereich des kleinen Beckens sind Colon sigmoideum und Rectum ein dosislimitierendes Organ. Zur experimentellen Untersuchung der Strahlenreaktion des Enddarms wurde 1977 in einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der GSF, Neuherberg, und des Strahlenbiologischen Instituts der Universität München ein Tiermodell entwikkelt, bei dem ein definierter, ca. 24 mm langer Abschnitt des Colon descendens von Ratten extern Röntgen-bestrahlt wird. Dabei führt eine genügend hohe Dosis nach einer Latenzzeit von mehreren Wochen bis Monaten zu einem letalen Darmverschluß, der den klinischen Endpunkt in diesen Experimenten darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer histologischen Untersuchungsreihe die Pathogenese dieses Darmverschlusses untersucht. Dabei zeigte sich, daß im Bestrahlungsfeld ein chronisches Ulcus des Darms, das die Muscularis propria affiziert, zu einer funktionellen Stenose mit Transportstop führt.

Zur Untersuchung des Zeitfaktors wurde mit der vorgegebenen externen Bestrahlungstechnik Einzeitbestrahlung und fraktionierte Bestrahlung des Ratten-Colons vorgenommen. Die Überlebenskurven bezüglich Darmverschluß für die einzelnen Dosisgruppen wurden nach dem Grenzproduktverfahren zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken berechnet. Die Dosiseffektkurven wurden mit den Überlebenswerten zum Zeitpunkt 200 Tage nach der letzten Bestrahlung erstellt und zeigen einen relativ steilen, sigmoiden Verlauf. Zum Vergleich der

Latenzzeiten für das Auftreten des Darmverschlusses wurde zum einen das Integral über die Überlebenskurven und zum andern der Zeitmedian der Darmverschluß-Ereignisse herangezogen.

Die LD-50 beträgt bei Einzeitbestrahlung 19,5 Gy. Bei 2 Fraktionen mit 24 Stunden Intervall ist die LD-50 24,5 Gy, was einer Dosiserholung von 42% der ersten Fraktion entspricht und durch die Erholung vom subletalen Strahlenschaden (Elkind-Repair) zu erklären ist. Die Verlängerung des Intervalls auf 7 Tage führt noch zu keiner nachweisbaren weiteren Erholung, hingegen bewirken dies 28 Tage Intervall mit einer LD-50 von 27,4 Gy, was sich im wesentlichen durch Regenerationsvorgänge in der Mucosa erklären läßt. Die gleiche LD-50 wie im letzten Fall ließ sich auch mit 3 Fraktionen bei 3 bzw. 4 Tagen Intervall erreichen. Bei 5 Fraktionen mit jeweils 7 Tagen Intervall ergab sich eine LD-50 von ca. 54 Gy. Der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Strahlenempfindlichkeiten anderer Organe bei Mensch und Tier zeigt, daß der Enddarm neben Rückenmark und Harnblase zu den sehr erholungsfähigen Organen gehört und die Erholungsfähigkeit der Haut bezüglich des chronischen Strahlenschadens übertrifft.

Des weiteren wurde gezeigt, daß bei externer Einzeitbestrahlung in diesem Tiermodell das Alter der Versuchstiere kaum einen Einfluß auf die Strahlenreaktion des Enddarms hat, und daß bei der Ratte kein deutlicher Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit von distalem Colon descendens und Rectum besteht.

Die Kombination von Einzeitbestrahlung und Applikation von Adriamycin (2 h vor Bestrahlung) führt praktisch zu keiner Änderung der LD-50 gegenüber reiner Einzeitbestrahlung, die Latenzzeit für den letalen Darmverschluß scheint durch Adriamycin sogar geringfügig erhöht zu werden.

Zur Untersuchung des Einflusses der Größe des bestrahlten Darmvolumens und der Dosisrate auf die Strahlenempfindlichkeit des Enddarms wurde eine Methode zur intracavitären Teilbestrahlung des Colon descendens von Ratten erstellt. Dabei wurde ein kommerzielles Afterloading-Gerät verwendet, mit dem sich eine Ir-192-Quelle im Darmlumen kontinuierlich über verschiedene Strecken bewegen läßt. Die Dosimetrie wurde hierbei sowohl rechnerisch, als auch experimentell mit sog. Radiochromic-Film, der um das Applikator-Rohr gewickelt worden war, vorgenommen. Beide Methoden zeigten eine Übereinstimmung auf etwa +/- 10%.

Die Auswertung der Versuche erfolgte in der gleichen Weise, wie bei der externen Bestrahlung. Die intracavitäre Einzeitbestrahlung des Colon descendens bei Quellenweglängen von 50 mm, 35 mm und 22,5 mm führte zu LD-50-Werten von 22,5 Gy, 33 Gy bzw. 32,5 Gy. Bei einer Quellenweglänge von 10 mm und bei Stillstand der Quelle wurde im untersuchten Dosisbereich keine LD-50 erreicht, sie ist hier größer als 50 Gy bzw. 65 Gy anzunehmen. Das Colon descendens der Ratte zeigt somit einen großen Volumeneffekt.

Protrahierte Bestrahlung mit Dosisraten von 0,19 bis 0,28 Gy/min bei einer Quellenweglänge von 35 mm führte zu einer LD-50 von 30 Gy und somit noch zu keinem

Schonungseffekt für das Darmgewebe gegenüber der Bestrahlung mit der sonst angewendeten Dosisrate von über 2 Gy/min.

Der Vergleich der LD-50 bei externer und intracavitärer Bestrahlung ähnlicher Volumina (Quellenweglänge 35 mm) zeigt, daß die intracavitäre Bestrahlung erst bei wesentlich höherer Dosis zum gleichen Effekt führt, als die externe Bestrahlung. Als Ursache hierfür werden Hypoxie der Darmwand durch Dehnung oder Temperaturreiz bei der intracavitären Methode diskutiert, sowie ein unterschiedlicher Volumeneffekt bezüglich der Mitbestrahlung des versorgenden Mesenterialsegments.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

/1/ W. Bargmann: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 7. Auflage, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1977

/2/ T. D. Bates, L. J. Peters: Correspondence: Dangers of the Clinical Use of the NSD Formula for Small Frationation Numbers. Brit. J. Radiol. 48, 733, 1975

/3/ J. Berkson, R. P. Gage: Calculation of Survival Rates for Cancer. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic 25, 270, 1950

/4/ W. C. Black, L. S. Gomez, J. M. Yuhas, M. M. Kligermann: Quantitation of the Late Effects of X-Irradiation on the Large Intestine. Cancer 45, 444, 1980

/5/ K. Brück: Wärmehaushalt und Temperaturregulation. In: Einführung in die Physiologie des Menschen, Herausgeber R. F. Schmidt, G. Thews, 18. Auflage, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976

/6/ J. Denekamp: Early and Late Radiation Reactions in Mouse Feet. Brit. J. Cancer 36, 322, 1977

/7/ M. M. Elkind, H. Sutton: Radiation Response of Mammalian Cells Grown in Culture. I. Repair of X-Ray Damage in Surviving Chinese Hamster Cells. Radiat. Res. 13, 556, 1960

/8/ F. Ellis: The Relationship of Biological Effect to Dose-Time Fractionation Factors in Radiation Therapy. Current Topics in Radiation Research 4, 359, 1968

/9/ Firma Far West Technology, inc.: Radiochromic Dosimetry Materials. Radiochromic Note 4, 1975

/10/ S. B. Field, S. Hornsey, Y. Kutsutani: Effects of Fractionated Irradiation on Mouse Lung and a Phenomenon of Slow Repair. Brit. J. Radiol. 49, 700, 1976

/11/ S. B. Field, S. Hornsey: Slow Repair after X-Rays and Fast Neutrons. Brit. J. Radiol. 50, 600, 1977

/12/ S. B. Field, A. Michalowski: Endpoints for Damage to Normal Tissues. Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 5, 1185, 1979

/13/ G. H. Fletcher, T. C. Brown, F. N. Rutledge: Clinical Significance of Rectal and Bladder Dose Measurements in Radium Therapy of Cancer of the Uterine Cervix. Amer. J. Roentgenology 79, 421, 1958

/14/ J. O. Forsberg, H. Jiborn, B. Jung: Protective Effect of Hypoxia against Radiation-Induced Fibrosis in the Rat Gut. Acta Radiologica Oncology 18, 65, 1979

/15/ N. B. Friedmann: Pathogenesis of Intestinal Ulcers Following Irradiation, Effects of Colostomy and Adhesions. Arch. Path. 59, 2, 1955

/16/ R. Glocker, E. Maderauch: Röntgen- und Kernphysik für Mediziner und Biophysiker, 2. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965

/17/ J. Graf: Kombinierte Wirkung von ionisierender Strahlung und Actinomycin D auf den Enddarm der Ratte. Dissertation, in Vorbereitung

/18/ P. G. Groer: Dose Response Curves and Competing Risks. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, 4087, 1978

/19/ E. Hamilton: Differences in Survival of Mouse Colon Crypts after Whole- or Partial-Body Irradiation. Int. J. Radiat. Biol. 31, 341, 1977

/20/ R. Hebel, M. W. Stromberg: Anatomy of the Laboratory Rat. The Williams a. Wilkins Company, Baltimore, 1976

/21/ T. Herrmann: Klinische Strahlenbiologie, UTB Steinkopf-Verlag, Darmstadt, 1978

/22/ J. W. Hopewell, J. L. Foster, C. M. A. Young, G. Wiernik: Late Radiation Damage to Pig Skin. Radiology 130, 783, 1979

/23/ J. W. Hopewell: The Importance of Vascular Damage in the Development of Late Radiation Effects in Normal Tissues. In: Radiation Biology in Cancer Research, ed. R. E. Meyn, H. R. Withers, Raven Press, New York, 1980

/24/ J. W. Hopewell, Y. Gunn: Correspondence: Factors for Correcting the CRE Formula for Late Effects in Normal Tissue: How Valid are They? Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 7, 683, 1981

/25/ A. Hoshino, T. Kato, H. Amo, K. Ota: Antitumor Effects of Adriamycin on Yoshida Rat Sarcoma and L 1210 Mouse Leukemia - Cross-resistance and Combination Chemotherapy. 6. Int. Symp. on Adriamycin, Mailand, 1971

/26/ F. H. Hubmann: Effect of X-Irradiation on the Rectum of the Rat. Brit. J. Radiol. 54, 250, 1981

/27/ E. L. Kaplan, P. Meier: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. J. Amer. Stat. Ass. 53, 457, 1958

/28/ H. Kaufmann: Die Erfolgsstatistik bei tödlich verlaufenden Erkrankungen unter Berücksichtigung verschollener Patienten. Radiobiologia Radiotherapia 8, 681, 1967

/29/ H. Kaufmann: Dokumentation. In: Strahlentherapie - Radiologische Onkologie, Herausgeber E. Scherer, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976

/30/ A. J. van der Kogel: Late Effects of Radiation on the Spinal Cord. Dose-effect relationships and pathogenesis. Publication of the Radiobiological Institute of the Organization for Health Research TNO, Rijswijk, The Netherlands, 1979

/31/ B. Larsson, S. Stenson: Reduction of Radiation Damage to the Intestinal Mucous Membrane by Local Hypoxia. Nature 205, 364, 1965

/32/ M. P. Law: Radiation-Induced Vascular Injury and Its Relation to Late Effects in Normal Tissues. Advances in Radiation Biology, Vol. 9, Academic Press Inc., 1981

/33/ G. Miescher, F. Almasy, F. Zehender: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Benzpyrengehalt und der carcinogenen Wirkung des Teers? Schweizerische Medizinische Wochenschrift 71, 1002, 1941

/34/ W. Minder: Dosimetrie an umschlossenen radioaktiven Strahlenquellen. Der Radiologe 4, 279, 1964

/35/ K. Neumeister: Die Strahlenreaktionen des Gastrointestinaltrakts. Thieme-Verlag, Leipzig, 1972

/36/ L. J. Peters, H. R. Withers: Correspondence: Factors for Correcting the CRE-Formula for Late Effects: How Valid are They? Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 7, 683, 1981

/37/ A. V. Peterson, Jr.: Bounds for a Joint Distribution Function with Fixed Sub-Distribution Functions: Application to Competing Risks. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 11, 1976

/38/ T. L. Phillips: Current Status, Opportunities and Problems in Clinical Combined Chemoradiotherapy. Proc. 6th Internatl. Congr. Rad. Res., Tokyo, 822, 1979.

/39/ E. H. Porter: The Statistics of Dose/Cure Relationships for Irradiated Tumors. Brit. J. Radiol. 53, 210 u. 336, 1980

/40/ B. Roswit, S. J. Malsky, C. B. Reid: Radiation Tolerance of the Gastrointestinal Tract. Front. Radiation Ther. Onc. vol. 6, 160, 1972

/41/ P. Rubin, G. W. Casarett: Clinical Radiation Pathology. Vol. 1 u. 2, Saunders, Philadelphia, 1968

/42/ P. Rubin, G. W. Casarett: A Direction for Clinical Radiation Pathology. Front. Radiation Ther. Onc. vol. 6, 1, 1972

/43/ A. Spiethoff: Untersuchungen zum Einfluß von Hypoxie bei der intracavitären Bestrahlung des Ratten-Enddarms. Bericht über die Zusammenarbeit zwischen dem Strahlenbiologischen Institut der Universität München und der Abteilung für Strahlenbiologie der GSF Neuherberg auf dem Gebiet "Experimentelle Tumortherapie", Jahresbericht 1982, in Vorbereitung

/44/ F. A. Stewart, V. S. Randhawa, B. D. Michael, J. Denekamp: Repair during Fractionated Irradiation of the Mouse Bladder. Brit. J. Radiol. 54, 799, 1981

/45/ K. R. Trott: Experimental Results and Clinical Implications of the Four R's in Fractionated Radiotherapy. Radiat. Environm. Biophysics 20, 159, 1982

/46/ K. R. Trott: Strahlenwirkungen auf den Darm. In: Handbuch der medizinischen Radiologie, Band XX/1, Herausgeber E. Scherer, F. Heuck, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1983

/47/ F. Wachsmann, G. Drexler: Graphs and Tables for Use in Radiology, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976

/48/ G. Wiernik, D. Perrins: The Radiosensitivity of a Mesenchymal Tissue. The Pericryptal Fibroblast Sheath in the Human Rectal Mucosa. Brit. J. Radiol. 48, 382, 1975

/49/ A. White, S. Hornsey: Radiation Damage to the Rat Spinal Cord: The Effect of Single and Fractionated Doses of X-Rays. Brit. J. Radiol. 51, 515, 1978

/50/ A. White, S. Hornsey: Time Dependent Repair of Radiation Damage in the Rat Spinal Cord after X-Rays and Neutrons. Europ. J. Cancer 16, 957, 1980

/51/ H. R. Withers: The 4 R's of Radiotherapy. In: Advances in Radiation Biology, ed. J. T. Lett and H. Adler. Academic Press, New York. Vol. 5, 241, 1975

/52/ H. R. Withers, B. L. Flow, J. I. Huchton, D. H. Hussey, J. H. Jardine, K. A. Mason, G. L. Raulston, J. B. Smathers: Effect of Dose Fractionation on Early and Late Skin Responses to X-Rays and Neutrons. Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 3, 227, 1977

/53/ H. R. Withers, H. D. Thames jr., B. L. Flow, K. A. Mason, D. H. Hussey: The Relationship of Acute to Late Skin Injury in 2 and 5 Fraction/Week X-Ray Therapy. Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 4, 595, 1978

/54/ H. U. Zollinger: Radio-Histologie und Radio-Histopathologie. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie X/1, Herausgeber F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1960

# LEBENSLAUF

| | |
|---|---|
| | Zoltán Árpád K i s z e l |
| 28.4.1942 | geboren in Budapest, Ungarn. Eltern: Dr. József Kiszel, Chemiker, und Luise Kiszel, geb. Orendi, Kontoristin |
| 1948-1952 | Schüler der Volksschule in Pobenhausen, Landkreis Schrobenhausen (Oberbayern) |
| 1952-1953 | Schüler der Volksschule in München |
| 1953-1962 | Schüler des Neuen Realgymnasiums München |
| 18.7.1962 | Abitur |
| 1962-1967 | Studium der Physik an der Technischen Hochschule München |
| 4.12.1967 | Diplomhauptprüfung für Physiker |
| 1968-1972 | Berufstätigkeit als Physiker bei der Siemens AG, München |
| 1972-1978 | Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München |
| 9.2.1978 | Ärztliche Prüfung |
| 1978-1979 | Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching, am Kreiskrankenhaus München Pasing und an der II. Frauenklinik der Universität München |
| 15.5.1979 | Approbation als Arzt |
| 1979-1982 | Wissenschaftliche Hilfskraft (vollbeschäftigt) am Strahlenbiologischen Institut der Universität München |
| 1982 | Wissenschaftliche Hilfskraft (vollbeschäftigt) an der Radiologischen Klinik der Universität München |